

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U.E.R. SUD - OUEST

Année 1977 - N° 41

LA PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE
LIÉE aux OPÉRATIONS de SYNTHÈSE et de POLYMÉRISATION
du CHLORURE de VINYLE

THESE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Septembre 1977

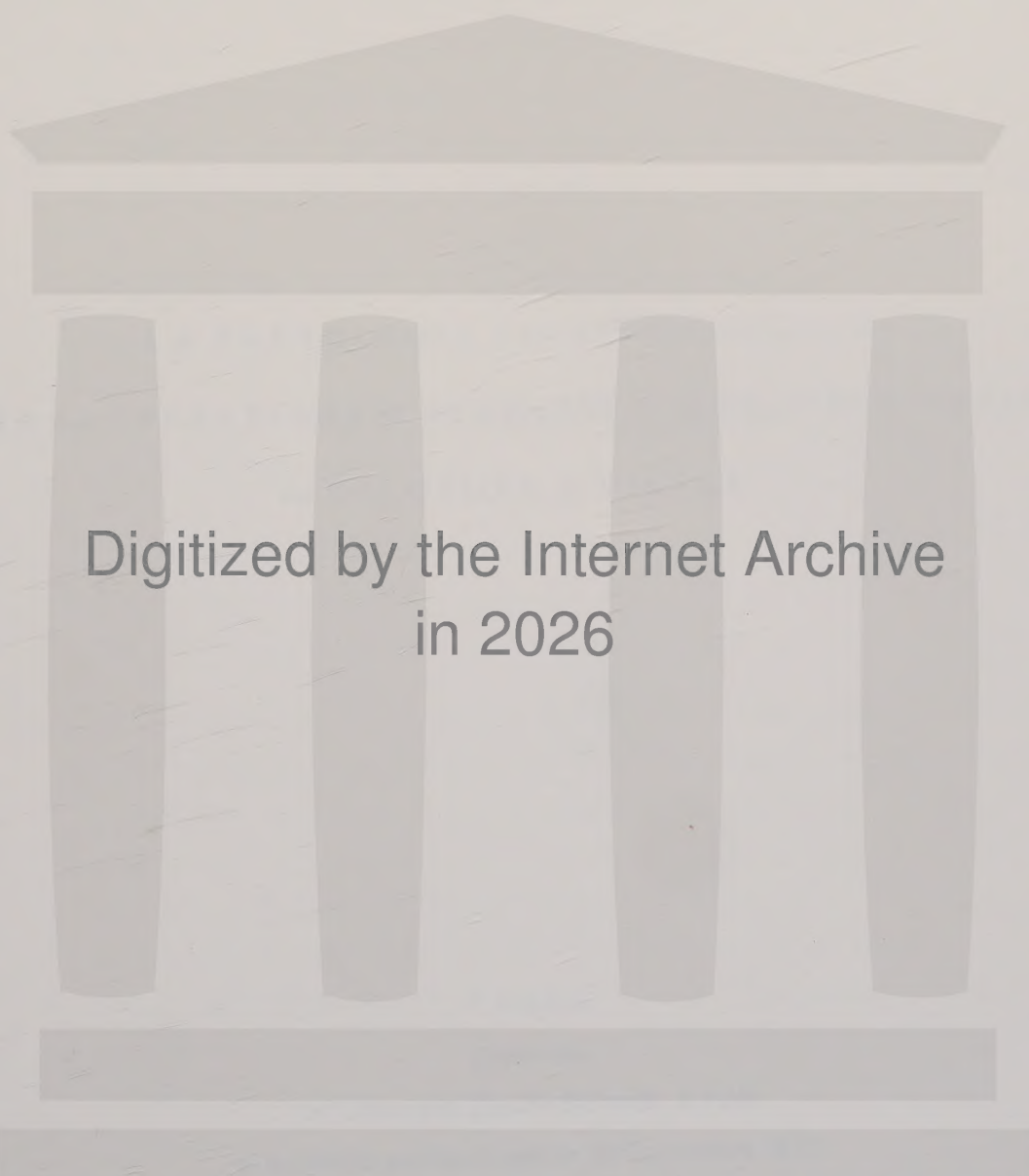
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Alain HABRARD

né le 14 Janvier 1948

à TOURNON sur RHONE (Ardèche)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545310_0001

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U.E.R. SUD - OUEST

Année 1977 - N° 411

LA PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE
LIÉE aux OPÉRATIONS de SYNTHÈSE et de POLYMÉRISATION
du CHLORURE de VINYLE



THESE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Septembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Alain HABRARD

né le 14 Janvier 1948

à TOURNON sur RHONE (Ardèche)



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr B. ROUSSET, Chercheur

Troisième Vice-Président : Mr R. LOPEZ, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître de
Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de
Conférences

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de
Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques ; Mr le Professeur E. COMBET

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mlle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M. GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de LYON : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD-OUEST

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs AIMARD Gilbert	Neurologie
BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NOMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et Médecine Interne
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'appareil digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean-Louis	Maladies Infectieuses
Mme BONNET Mireille	Ophthalmologie
Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobilogie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
THERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
THOULON Jean-Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TRILLET Marc	Neurologie

A MA GRAND-MERE

Qui a toujours été pour moi l'image de la gentillesse.

A MES PARENTS

En remerciement de tout ce qu'ils ont fait pour moi.
Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection.

A JACQUELINE

En gage de mon attachement pour elle, qui, avec beaucoup de patience, m'a soutenu dans ce long travail, et avec toute ma tendresse.

A MA SOEUR

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

Puissent les distances ne jamais nous éloigner.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur F.TOLOU

Il a contribué à notre formation de Médecin du Travail, et nous avons pu apprécier la qualité de son enseignement.

Il nous a accueilli avec beaucoup de bienveillance et de disponibilité malgré ses multiples activités.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre très profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur M.SEPETJAN

Nous le remercions vivement de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger ce travail.

Au cours d'une année passée dans son service, il nous a soutenu et aidé par ses précieux conseils, il nous a témoigné beaucoup d'indulgence, et nous a toujours réservé un accueil bienveillant.

Qu'il nous permette de lui exprimer notre sincère gratitude et notre entier dévouement.

Monsieur le Docteur M.CROISILLE
Maître de Conférences Agrégé

Nous gardons très vivant le souvenir du riche enseignement reçu dans son service au cours d'un de nos premiers stages hospitaliers.

Nous lui sommes particulièrement reconnaissant d'avoir bien voulu juger notre travail.

Nous le prions de croire à notre respectueux attachement.

Monsieur le Docteur G.PROST
Maître de Conférences Agrégé

Il nous a confié ce sujet de thèse et nous a guidé dans l'élaboration de ce travail.

Nous avons toujours été séduit par l'étendue de ses connaissances et par la clarté et la précision de son enseignement.

Il a accepté de siéger dans notre jury.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de nos sentiments très respectueux.

Monsieur le Docteur J.RETY
Médecin du Travail

Il nous a fait bénéficier de sa grande expérience personnelle et a contribué ainsi à notre formation pratique de Médecin du Travail.

Nous le remercions pour toute l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail et nous sommes heureux de le compter parmi nos juges.

QU'il soit assuré de notre respectueuse considération.

A Madame le Docteur PUECH

A Messieurs les Docteurs BALTIE
DIETER
LAZARD
PIERRE
PIROT
RAVIER
RETY

Ils nous ont accueilli avec beaucoup d'amabilité. Ils ont bien voulu nous confier leurs dossiers et nous communiquer de précieux renseignements. Ce travail est le résultat de leurs inlassables recherches sur la prévention des risques occasionnés par le chlorure de vinyle, et le reflet de leur très grande connaissance de cette pathologie professionnelle. Nous espérons ne pas avoir trahi leur confiance, et nous leur exprimons notre très vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur M.SCHMITT

Nous avons été très sensible à son affabilité, et nous tenons à le remercier tout particulièrement pour avoir accepté de réexaminer les examens thermographiques.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur J.PIALAT

Grâce à son inaltérable dynamisme, il nous a apporté un grand soutien dans notre travail. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements pour l'aide qu'il nous a apportée en ne ménageant jamais son temps.

A Messieurs les Docteurs GOBI
MARIN
SAUVAGE
TUAILLON

Nous les remercions d'avoir bien voulu nous recevoir et d'avoir mis
leurs dossiers à notre disposition.

A Messieurs les Docteurs AMALRIC
BARJOUX
CHALABREYSSE
RUITTON

qui nous ont adressé des renseignements concernant les examens
biologiques et paracliniques.

A Messieurs les Docteurs MONTESANO
SARACCI

qui nous ont reçu au C.I.R.C. de Lyon et communiqué des informations
statistiques.

Aux techniciens des usines, et en particulier à Messieurs

BOULERNE	LASFARGUE
COURTHIEU	MARBACH
FRIDMAN	MARTY
GARCIA	MONNIER
GIMENEZ	MURATORI
GUIMART	RICHOT
JOURDAN	THOMAS

et aux ingénieurs de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie de
Lyon

Messieurs POGUET
RIGAUT

auxquels nous devons tous les renseignements techniques.

Aux membres de l'Institut de Médecine du Travail

Madame le Docteur DUPOUY

Mesdames BESTAULT
BOEUFGRAS
ENSELME
FLEURY

Mademoiselle DANTHON

dont la très efficace collaboration a permis de mener à bien
la fin de ce travail

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de notre thèse,
et notamment :

Madame DELAVACHERIE

Messieurs CAPOT
CHARPENAY
GALLIOU
JURUS
MORTON

qu'ils soient tous assurés de notre parfaite reconnaissance

..

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON

Monsieur le Docteur C. OLLAGNIER

Monsieur le Professeur Agrégé M. CROISILLE

Monsieur le Docteur P. COLSON

Monsieur le Professeur J. BOURRET

Monsieur le Professeur A. NOTTER

Monsieur le Docteur A. CHAPUY

Monsieur le Docteur J. DALMAIS

A NOS MAITRES de STAGE INTERNE à L'HOPITAL DE MONTBRISON

Monsieur le Docteur N. COLLARD

Monsieur le Docteur R. FREDENUCCI

Monsieur le Docteur D. GARCIN

Monsieur le Docteur B. LONGIN

A TOUS NOS MAITRES de la FACULTE

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'extraordinaire implantation des matières plastiques dans notre civilisation moderne a contribué à l'essor de l'industrie chimique, et a fait naître parallèlement des risques professionnels nouveaux. Dans le secteur du chlorure de vinyle, dont la polymérisation permet d'obtenir du polychlorure de vinyle, un des thermoplastiques les plus répandus actuellement, ont été observés chez des travailleurs, des manifestations narcotiques, des acroostéolyses, des atteintes hépatiques toxiques, et tout récemment des effets cancérogènes, avec notamment des angiosarcomes du foie, révélés par des expérimentations sur l'animal.

En France, 14 cas d'acroostéolyse, une atteinte hépatique toxique et 9 cas d'angiosarcome du foie ont déjà été découverts, qui s'ajoutent au nombre croissant de cas publiés dans le monde depuis quelques années, alors que cette pathologie professionnelle est restée méconnue pendant une trentaine d'années.

En raison de la révélation récente de ce problème d'hygiène industrielle, il nous a paru intéressant de faire le point sur nos connaissances de cette question, en recueillant d'une part les données de la littérature, et, d'autre part, en étudiant dans six usines françaises de polymérisation des cas cliniques d'acroostéolyse et d'angiosarcome du foie, ainsi que les techniques de fabrication, pour apprécier l'exposition professionnelle des travailleurs affectés à la transformation des polymères, à la synthèse et surtout à la polymérisation du chlorure de vinyle, où les risques sont apparus les plus importants.

Ces différentes informations permettront d'envisager successivement, après un bref historique, et les moyens d'études mis à notre disposition par les médecins du travail des six usines :

- l'étude des caractères physicochimiques du chlorure de vinyle et des procédés technologiques de sa synthèse et de sa polymérisation, qui rendent compte de l'exposition des travailleurs.

- les données expérimentales sur la toxicité du chlorure de vinyle, permettant de mieux évaluer les risques toxicologiques pour l'homme.

- la pathologie professionnelle, dans ses manifestations aiguës, chroniques, - en nous attachant particulièrement aux acroostéolyses et à leur évolution -, et cancéreuses.

- le métabolisme du chlorure de vinyle et les hypothèses pathogéniques qui peuvent en découler.

- et enfin, l'important problème de la prévention technique et médicale à mettre en oeuvre pour assurer la protection des travailleurs exposés.

- o o o -

CHAPITRE I

HISTORIQUE

I - HISTORIQUE

Alors que la synthèse et la polymérisation du chlorure de vinyle (C.V.) ne vont cesser de croître depuis 1928 aux Etats Unis, 1930 en Allemagne et 1940 en France, pour la production de polychlorure de vinyle (P.C.V.), les risques d'incendie et d'explosion, et l'action aiguë narcotique du C.V. représenteront longtemps les seuls dangers appréhendés dans ce secteur industriel.

Les premières expérimentations sur la toxicité aiguë du C.V. par inhalation (PATTY et coll., 1930), puis des études sur ses propriétés pharmacologiques (PEOPLES et LEAKE, 1933 ; SCHAUHANN, 1934) démontrent son effet narcotique chez l'animal avec un risque léthal pour des concentrations très élevées, supérieures à 200.000 parties par million (p.p.m.). Mais considéré comme le moins toxique des hydrocarbures aliphatiques chlorés, et en particulier moins dangereux que le chloroforme (PATTY et coll., 1930), ou l'éther (SCHAUHANN, 1934), il est même proposé comme anesthésique en chirurgie jusqu'à ce que VON OETTINGEN (1933), OSTER et coll. (1947), et CARR et coll. (1949) mettent en évidence l'apparition de troubles du rythme cardiaque chez des animaux soumis à de fortes concentrations.

Cette action est bien connue sur les lieux de travail où les états euphoriques, les malaises et les narcoses surviennent fréquemment; DANZIGER rapporte encore en 1960 trois cas de narcose, dont deux mortels. Le risque de brûlure cutanée au deuxième degré par le C.V. à l'état liquide est précisé par HARRIS (1953).

Seules de rares publications font alors état d'effets chroniques chez des sujets travaillant à la transformation du P.C.V. TRIBUKH et coll. (1949) mentionnent 15 cas "d'hépatite toxique" avec hépatomégalie molle parmi 48 travailleurs soviétiques, réalisant des mélanges de polymères en utilisant notamment, il est vrai, des chloronaphtalènes et des diphénylènes chlorés comme plastifiants. En 1953, DEVIGNEVIEILLE et FLUCHER observent un eczéma des mains et des avant-bras et une infiltration de la face chez des travailleurs d'une manufacture française, dont certains se plaignent de gastralgies et d'anorexie. En 1959, HERVIEUX et TESSIER constatent deux cas de dermatose sur 155 travailleurs. Mais les sujets examinés traitent des polymères "finis", mélanges complexes de plastifiants, colorants, charges, antioxydants ... ; les auteurs incriminent les additifs sans pouvoir mettre en cause un composé

précis. La prévention s'applique donc essentiellement durant cette période à supprimer les risques d'explosion, ce qui reste compatible avec les concentrations de C.V. atteignant 25.000 p.p.m.

Le C.V. est ensuite étudié expérimentalement en fonction d'un éventuel risque professionnel.

MASTROMATTEO et coll. (1960) notent ses effets sur l'animal durant des périodes d'exposition de 30 minutes, à 300.000 p.p.m., rats et souris meurent, tandis que plusieurs cobayes supportent des concentrations de 400.000 p.p.m. ; les animaux morts présentent une congestion vasculaire avec hémorragies et oedème pulmonaire, ainsi qu'une congestion du foie et des reins.

La première expérimentation sur la toxicité chronique du C.V. est réalisée par TORKELSON et coll. en 1961, qui mettent en évidence chez des rats, exposés 4,5 mois à 500 p.p.m., une hypertrophie du foie avec dégénérescence granuleuse centrobulaire, et des modifications tubulaires et interstitielles des reins ; chez des lapins exposés 6 mois à 200 p.p.m., une dégénérescence granuleuse centrobulaire, avec, chez les femelles, une infiltration cellulaire périportale ; et, chez des rats exposés 6 mois à 200 p.p.m. et à 100 p.p.m., une augmentation du poids du foie. Ces auteurs proposent alors d'abaisser les concentrations maximales admissibles (M.A.C.) américaines de 500 à 100 p.p.m.

Puis LESTER et coll. (1963) retrouvent chez des rats exposés 19 jours à 50.000 p.p.m. et 92 jours à 20.000 p.p.m., une augmentation de poids du foie, une dilatation hépatocellulaire marquée, des vacuoles irrégulières et une compression des sinusoides hépatiques. Mais ils considèrent que ces altérations anatomiques n'ont pas de signification pathologique, et que les M.A.C. de 500 p.p.m. peuvent être maintenues sur les lieux de travail.

Si ces expérimentations n'ont pas permis d'attribuer au C.V. une toxicité chronique manifeste, plusieurs observations cliniques vont faire apparaître une pathologie particulière chez les travailleurs affectés à la fabrication de plastiques en P.C.V.

En 1957, FILATOVA et coll. relèvent des troubles angioneurotiques des mains chez des travailleurs soviétiques polymérisant du C.V.

En 1963, SUCIU et coll. rapportent une étude détaillée de l'ensemble des symptômes rencontrés chez 168 travailleurs de deux usines roumaines productrices de P.C.V. ; ils retrouvent des troubles du système nerveux

central, des troubles angioneurotiques et notamment des phénomènes de Raynaud chez 6 % d'entre eux, mais encore des dermatoses de contact et une infiltration sclérodermiiforme des téguments, des troubles de la fonction thyroïdienne, ainsi que des troubles gastrointestinaux et une hépatomégalie sans ictère chez 30 % des sujets, associée à une splénomégalie dans 6 % des cas ; et deux biopsies hépatiques montrent des signes "d'hépatite chronique".

Ce n'est qu'en 1966, que CORDIER et coll. rapportent pour la première fois deux cas d'"ACROOSTEOLYSE associée à des lésions cutanées" sclérodermiiformes et à des troubles vasculaires des extrémités chez des ouvriers belges effectuant le décroûtage des autoclaves de polymérisation. Quelques cas étaient déjà apparus dans différents pays, mais leur caractère sporadique n'avait pas permis de les mettre sur le compte de l'exposition professionnelle. A la suite de la découverte en 1963 de deux cas dans la même usine, CORDIER et coll. avaient alerté les médecins français et italiens des usines affiliées à la même société chimique ; une enquête effectuée dans une usine italienne de synthèse du C.V. n'a révélé aucune affection de ce genre, et le C.V. n'a pas été retenu comme agent responsable ; par contre, des radiographies effectuées dans une usine française de polymérisation à la demande de BALTIE et PIERRE, ont fait découvrir 5 nouveaux cas d'acroostéolyse, rapportés dans les publications de CHATELAIN et MOTILLON (1967), MARIN et coll.(1967) et dans la thèse de BENOIT (1967), pour lesquels le facteur étiologique semble devoir être recherché dans les croûtes persistant à l'intérieur des autoclaves après les opérations de polymérisation.

Les observations "princeps" de CORDIER et coll. attirent l'attention sur cette association nouvelle de symptômes particuliers, et d'autres cas sont publiés dans plusieurs pays. WILSON et coll. (1967) observent 31 cas d'acroostéolyse sur 3.000 travailleurs américains affectés à la synthèse ou à la polymérisation du C.V.

HARRIS et ADAMS (1967) en rapportent deux cas chez des ouvriers britanniques assurant le décroûtage des autoclaves, mais l'ostéolyse des phalangettes distales des mains est associée à une atteinte des orteils chez un patient, et de la rotule chez l'autre, et chez les deux, à un aspect sclérodermiiforme de la peau du visage et à des lésions radiologiques des articulations sacroiliaques. Cette dernière atteinte est confirmée par

l'étude épidémiologique de DINMAN et coll. (1971) et DODSON et coll. (1971) qui découvrent sur 5.011 travailleurs américains 16 cas d'acroostéolyse suspects et 25 certains, dont 4 au moins sont associés à des lésions des articulations sacro-iliaques.

De nombreuses autres publications permettent d'affirmer le caractère professionnel de cette affection qui paraît ne toucher que les décroûteurs d'après les observations de HESS et coll., cités par HERELL (1967), KOVAC et coll. (1969), MARKOWITZ et coll. (1972), TAKEUCHI et MABUCHI (1973) ; aussi la prévention technique ne porte guère que sur l'amélioration des conditions de nettoyage des appareils avec l'implantation partielle de procédés de décroûtage automatique. Pourtant, des cas similaires sont observés chez des travailleurs n'effectuant pas le nettoyage manuel des autoclaves, par ANGHELESCU et coll. (1969), MAC CORD (1970), MISGELD et coll. (1973).

Un accident hémiparétique passager, survenu chez un décroûteur déjà atteint d'acroostéolyse, est rapporté par MOULIN et Coll. (1974) et par G. TARGE-GUTTIN dans sa thèse en 1974.

Très caractéristique, l'atteinte osseuse a généralement conduit à regrouper tous les symptômes sous l'appellation d'"acroostéolyse professionnelle", qui fait passer en arrière-plan les manifestations vasculaires ou cutanées, ou d'autres atteintes découvertes plus récemment. En effet, après avoir observé plusieurs cas d'acroostéolyse en 1972, JUHE et coll. (1973), puis LANGE et coll. (1974) mettent en évidence chez 10 travailleurs de la polymérisation, à côté de troubles vasculaires, cutanés et ostéolytiques, des THROMBOPENIES, des splénomégalias et des lésions hépatiques chroniques, dont MARSTELLER et coll. (1973) décrivent les aspects laparoscopiques de FIBROSE CAPSULAIRE et histologiques de FIBROSE PORTALE; ces auteurs allemands suspectent également une fibrose pulmonaire, et posant le problème d'une maladie de système, proposent de rattacher toutes ces manifestations sous la désignation de "maladie du chlorure de vinyle".

Entre-temps, des études expérimentales sont menées par VIOLA, médecin de la filiale italienne de la Société SOLVAY dans laquelle ont été rapportés les premiers cas d'acroostéolyse par CORDIER et coll. (1966); en recherchant si le C.V. est susceptible de déterminer des lésions d'acroostéolyse chez des rats Wistar soumis à l'inhalation de 30.000 p.p.m. de C.V. pendant un an, VIOLA ne retrouve pas d'aspect radiologique d'acroostéolyse, mais il découvre, par contre, des cancers du poumon et de la peau. Ces résultats

présentés au Xème Congrès International sur le Cancer à Houston, en mai 1970 par VIOLA, et publiés en 1971 par VIOLA et coll., constituent les premières indications sur les effets cancérogènes du C.V.

Afin de préciser ce risque cancérogène, MALTONI entreprend, dès juillet 1971, un vaste programme d'études expérimentales sur des rats, des souris et des hamsters exposés à différentes concentrations de C.V. durant quelques semaines à un an. Les recherches sont financées par quatre sociétés chimiques européennes préoccupées par ce risque : MONTEDISON, SOLVAY, I.C.I. et RHONE-PROGIL (Groupe Européen de Coopération pour l'Etude des Effets Biologiques du C.V.). Les premiers résultats ne sont publiés qu'en 1974 par VIOLA et LEFEMINE ; ils confirment non seulement l'induction de cancers cutanés, comme dans l'expérimentation de VIOLA, mais font découvrir aussi l'apparition de nombreuses autres formes tumorales, notamment, chez les rats, des néphroblastomes et des ANGIOSARCOMES hépatiques ou extrahépatiques, et ceci même pour des concentrations de C.V. de 50 p.p.m.

En réalité, dès l'automne 1972, des résultats préliminaires, confirmant l'action cancérogène du C.V., sont communiqués périodiquement aux sociétés européennes et à d'autres organismes intéressés par ce problème, en particulier la "Manufacturing Chemists Association" (M.C.A.) aux Etats-Unis ; ces informations déclenchent alors des enquêtes épidémiologiques et font découvrir 3 cas d'angiosarcome du foie survenus chez des travailleurs de l'usine de Louisville (Kentucky) de la Société B.F. GOODRICH qui en informe les autorités américaines en janvier 1974 ; puis ces 3 décès sont rendus publics par un article paru dans le quotidien Wall Street Journal du 24 janvier 1974.

CREECH et JOHNSON en rapportent la première observation en mars 1974. Puis d'autres cas de cette tumeur rare sont publiés la même année par LEE et HARRY, LANGE et coll. ; MALTONI ; BLOCK en collige 6 cas américains en 1974, et en 1975, HEATH et coll. en dénombrent déjà 13 cas aux Etats-Unis.

Le premier cas français est rapporté par RAVIER et coll. à la Société de Médecine du Travail et d'Ergonomie de LYON lors de la séance du 13 décembre 1974. Depuis bien d'autres cas sont connus.

Mais la révélation de ces risques cancérogènes a rapidement déclenché de nombreuses études pour mieux connaître les risques professionnels, et de multiples mesures visant à assurer, dès lors, la meilleure protection des travailleurs.

CHAPITRE II

M A T E R I E L e t M E T H O D E S d' E T U D E

II - MATERIEL et METHODES d'ETUDE

La polymérisation du C.V. étant principalement mise en cause dans la plupart des cas d'acroostéolyse (AOL) ou d'atteintes hépatiques, nous avons entrepris une enquête rétrospective sur la pathologie professionnelle et sur les conditions d'exposition aux risques des travailleurs, rencontrées dans six usines françaises de polymérisation.

Ces usines, dont trois font partie de la même société, avaient à la fin 1974, une capacité globale de production de 646.000 tonnes/an de polymères, ce qui représentait alors 97% de la capacité de production française. Il s'agit surtout d'homopolymères de C.V., et en partie de copolymères dans trois usines (B, C, E) ; cinq d'entre elles ont également possédé un secteur de synthèse du C.V. qui reste encore opérationnel dans deux usines (B et E). (voir le tableau n° 1).

Elles comportent au total 2.157 employés en activité au moment de l'étude, compte-tenu du personnel affecté à la synthèse du C.V. qui fait l'objet de la même surveillance médicale que celui de la polymérisation. Si l'on prend en considération les ouvriers qui ont quitté les usines ou les ateliers, le nombre total des employés qui ont été professionnellement exposés depuis l'ouverture des différentes usines est bien plus élevé. Dans le cas de l'usine A, le recensement des anciens travailleurs ne peut encore être chiffré très exactement car le début de la polymérisation remonte à 1940; or, à cette époque troublée par la guerre, les mouvements de personnel étaient fréquents, et il est difficile de retrouver des dossiers détaillés sur les postes occupés par ce personnel ; toutefois, en ne considérant que les sujets qui ont travaillé plus de deux mois, l'effectif est évalué à 1.000, ce qui porte le nombre total de sujets qui ont été exposés dans les six usines à 3.781.

Pour effectuer cette étude, nous nous sommes rendu dans les six usines, et dans chacune, nous avons rencontré des techniciens et les médecins du travail, auprès desquels nous avons obtenu des informations sur les conditions de fabrication et la prévention technique mise en oeuvre pour protéger les travailleurs exposés, sur les cas cliniques apparus dans ces usines, et les examens de dépistage pratiqués dans le cadre de la prévention médicale. Ainsi l'ensemble des moyens mis à notre disposition, nous permet d'étudier ces différents points :

Tableau n° 1 - ACTIVITES, EFFECTIFS et CAS PATHOLOGIQUES

Usine	Début de la polymérisation	Capacités de production en tonne/an en 1974	Procédé de fabrication homopolymères (H) copolymères (C)	Atelier de synthèse du CV.	Nombre d'employés au moment de l'étude
A	1940	150.000	Masse H	Ex-acétylène et éthylène jusqu'en 1971	494
B	1956	110.000	Emulsion suspension H+C	Ex-acétylène jusqu'en 1970 Ex-éthylène	380
C	1943	11.000	Emulsion Solution H+C	Ex-acétylène jusqu'en 1949	76
D	1944	70.000	Suspension Emulsion H	Ex-acétylène jusqu'en 1967	168
E	1953	250.000	Suspension Emulsion H+ C	Ex-éthylène	948
F	1966	55.000	Suspension H	-----	91
Total		646.000			2157

RECENSES DANS SIX USINES DE POLYMERISATION DU CHLORURE DE VINYLE

Nombre d'employés exposés depuis l'ouverture de l'usine	Incidences pathologiques			Atteintes hépatiques bénignes	Angiosarcomes hépatiques
	Troubles vascu- laires	AOL (acroosté- olyses)	Atteintes cutanées		
1000	7	4 (cas 1, 2,3,4)	4	1 angiome capillaire et caverneux diffus	2
485	5	2 (cas 5, 6)	2		1
500					1
280	4	2 (cas 7 et 8)	2	1 fibrose portale	4
1405	17	6 (cas 9, 10,11,12, 13,14)	4		1
111					
3781	33	14	12		9

1) - LES CONDITIONS TECHNIQUES DE FABRICATION, L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE, et LES MOYENS DE PREVENTION MIS EN PLACE.

Des ingénieurs nous ont informé de l'aspect théorique des trois procédés de synthèse du C.V., des quatre procédés de polymérisation du C.V. utilisés dans ces usines, et des multiples agents chimiques mis en jeu dans les réactions. Les conditions techniques de fabrication nous ont été précisées lors de la visite d'ateliers de chaque usine où des techniciens nous ont présenté les particularités des différentes techniques et des différents appareils, ainsi que les causes de pollution des ateliers, et les moyens de prévention envisagés dans chaque cas. Pour apprécier l'exposition professionnelle, nous avons interrogé des travailleurs sur l'apparition éventuelle de symptômes sur les lieux de travail, et sur les caractéristiques de leurs postes de travail, notamment sur l'évolution depuis une trentaine d'années, des méthodes, des moyens et des temps de travail propres à chaque opération ; nous avons aussi étudié personnellement chaque poste de travail dans les ateliers, où nous avons assisté à la recherche et à la mise en place de techniques et d'équipements visant à assurer une meilleure prévention. Enfin, des notions précises sur les niveaux d'exposition professionnelle nous ont été confiées par des ingénieurs qui ont effectué depuis plusieurs années des analyses d'atmosphère, en particulier depuis deux ans où l'adoption de nouveaux appareils enregistreurs a permis de réaliser des mesures ponctuelles ou continues du C.V. dans l'air des ateliers.

2) - LES CAS CLINIQUES.

Les docteurs BALTIÉ, DIETER, LAZARD, PIERRE, PIROT, PUECH, RAVIER, et RETY nous ont fait part des manifestations pathologiques survenues chez les travailleurs dont ils assurent la surveillance médicale, et ils nous ont communiqué leurs dossiers médicaux.

Ces renseignements nous permettront de rapporter différentes manifestations aiguës observées chez des travailleurs : deux accidents mortels, un épisode hémiparétique, plusieurs narcoses et des symptômes passagers chez beaucoup d'entre eux.

Depuis la connaissance de l'A.O.L., une surveillance radiologique du squelette des mains est effectuée régulièrement avec une périodicité annuelle, sauf dans l'usine A où les contrôles ont été effectués tous les six mois en 1973 et 1974.

Quatorze cas d'A.O.L. professionnelle sont maintenant connus en France ; neuf cas ont déjà été publiés : cinq par MARIN et coll. (1967) , CHATELAIN et MOTILLON (1967) et BENOIT (1967) dans sa thèse ; un par M. GAILLARD (1970), et par MORATI (1970), également dans leur thèse ; un par DUGOIS et coll. (1972) ; trois par MOULIN et coll. (1974) et G. TARGE-GUTTIN dans sa thèse en 1974, et un par THIVOLET et coll. (1974). Mais nous avons pu regrouper les quatorze cas d'AOL, en utilisant les dossiers médicaux des médecins du travail, pour en faire une étude d'ensemble, en nous attachant tout particulièrement à connaître l'exposition professionnelle, l'évolution clinique de ces cas après un temps de recul appréciable (jusqu'à 16 ans), l'apparition d'éventuels troubles biologiques, de la numération globulaire et plaquettaire ou des tests hépatiques, puisque les patients ont été soumis à une surveillance biologique semestrielle depuis 1974, après la révélation des thrombopénies et d'atteintes hépatiques, et enfin, les aspects radiologiques évolutifs de l'AOL., en fonction du temps d'exposition aux risques. Ceci nous a été facilité par les importants dossiers radiologiques des malades, constitués par les médecins du travail ; notamment la découverte radiologique des lésions osseuses à un stade très précoce dans cinq cas (3, 4, 6, 13 et 14), et la répétition à des intervalles rapprochés des clichés de contrôle, nous ont permis de connaître très exactement les stades évolutifs successifs des lésions des phalanges distales. Nous avons pu aussi nous rendre compte personnellement de l'évolution clinique de la maladie, en interrogeant et en examinant quatre des patients atteints d'AOL (cas 1,3,4 et 5), et nous avons complété les données par les observations hospitalières de trois d'entre eux (cas 1,3 et 4) (Professeur TOLOT, service de médecine, hôpital Jules Courmont, Pierre-Bénite).

En ce qui concerne les atteintes hépatiques, un cas de fibrose portale, non cirrhotique a été découvert (usine D), l'observation en a déjà été publiée par BONNETON et coll. (1977) ; neuf cas d'angiosarcome du foie ont été recensés, dont quatre ont été publiés par : RAVIER et coll. (1975), RETY et coll. (1976), COUDERC et coll. (1976), BONNETON et coll. (1977) ; nous rapporterons ici l'observation de l'un de ces cas dont nous avons pu suivre personnellement l'évolution.

3) - LES EXAMENS DE DEPISTAGE.

En vue d'objectiver, et peut-être de dépister des atteintes vasculaires des extrémités, même latentes cliniquement, 43 THERMOGRAPHIES INFRA-ROUGE ont été effectuées au total, chez 13 travailleurs de l'usine A et 30 travailleurs de l'usine B, dont certains présentaient des acrosyndromes connus.

Elles ont été réalisées par le Professeur SCHMITT (Hôpital Edouard Herriot pavillon R ; à LYON) et par le Docteur AMALRIC (Centre Régional de Lutte contre le Cancer, à Marseille), qui nous ont fait part des limites et des valeurs de cet examen dont nous discuterons l'intérêt pour le dépistage de troubles vasculaires chez les travailleurs.

- 290 examens du FOND d'OEIL ont été pratiqués chez des travailleurs de l'usine B par le Docteur MARIN (médecin ophtalmologiste). Nous rapporterons les résultats de ces examens entrepris pour rechercher s'il existe une extension des lésions vasculaires dans d'autres territoires que les extrémités des membres.

- Une recherche d'ACIDE MONOCHLORACETIQUE URINAIRE a été faite chez 99 travailleurs de l'usine A en 1970 et 1975, en vue de retrouver un éventuel métabolite du C.V., qui avait été isolé par GRIGORESCU et TOBA (1966) ; nous en présenterons les résultats, et compléterons l'étude du métabolisme du C.V. par les résultats des premières études expérimentales menées in vivo et in vitro.

- Une fois connus les risques d'atteinte hépatique bénigne (fibrose portale) ou maligne (angiosarcome) et de thrombopénie, des EXAMENS BIOLOGIQUES SYSTEMATIQUES ont été entrepris dès 1974, avec une périodicité d'abord annuelle. Ils comportent : numération globulaire et formule sanguine, numération plaquettaire, vitesse de sédimentation, glycémie, urée, bilirubine, phosphatases alcalines et transaminases sériques. Nous avons dépouillé les premiers examens effectués dans les usines A et B, et nous en discuterons les résultats en les confrontant à ceux obtenus par différents auteurs.

La découverte récente de ces risques professionnels, et notamment des risques néoplasiques, a suscité des recherches expérimentales, des investigations médicales et des enquêtes épidémiologiques nombreuses, de sorte que depuis trois ans, de multiples publications contribuent à mieux connaître cette pathologie. Aussi ce travail comporte-t-il, aux côtés des informations personnelles obtenues par l'enquête faite dans les usines une part importante consacrée aux données de la littérature.

CHAPITRE III

CHLORURE de VINYLE

CONSIDERATIONS CHIMIQUES

TECHNOLOGIE INDUSTRIELLE

EXPOSITION PROFESSIONNELLE

III CHLORURE de VINYLE

CONSIDERATIONS CHIMIQUES - TECHNOLOGIE INDUSTRIELLE EXPOSITION PROFESSIONNELLE

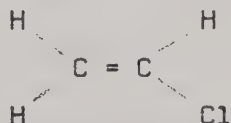
Les maladies observées affectent des sujets qui ont travaillé dans des usines de fabrication ou de polymérisation du chlorure de vinyle ou, plus rarement, dans des usines de transformation du polymère.

Les expérimentations animales n'ayant pas permis d'objectiver le rôle du chlorure de vinyle dans les acrosyndromes, il importe d'étudier quels peuvent être les agents toxiques rencontrés dans ces industries et quelles sont les conditions d'exposition des travailleurs aux risques dans ces différents secteurs industriels.

1 LE CHLORURE de VINYLE

1-1 Historique - Production

Le chlorure de vinyle (CV) ou chlorure de vinyle monomère (CVM) se trouve fréquemment cité dans la littérature même française sous l'abréviation VC ou VCM, de l'anglais Vinyl chloride ou Vinyl Chloride Monomer. Il répond à la formule chimique suivante : $\text{CH}_2 = \text{CH Cl}$



qui le rattache à la classe des hydrocarbures aliphatiques chlorés et, plus précisément, des dérivés halogénés de l'éthylène ; aussi, d'autres synonymes servent-ils à le caractériser, tels que chloroéthylène, monochloroéthylène.

Découvert en 1835 par le français REGNAULT en faisant agir de la potasse alcoolique sur le dichloréthane, il a pu être fabriqué à l'échelle industrielle quand KLATTE et ZACHARIAS (cités par MARSTELLER, 1975) eurent, en 1924, réalisé sa synthèse à partir de l'acétylène et de l'acide chlorhydrique.

Dès 1928 aux USA, 1933 en ALLEMAGNE, 1940 en FRANCE, sa production n'a cessé de croître, atteignant, ces dernières années, 10 à 20 % de progression annuelle jusqu'à la crise pétrolière de 1974.

La quantité produite en 1971 s'est élevé à :

- 1 969 000 tonnes aux USA
- 2 497 000 tonnes en Europe de l'Ouest
- 6 765 000 tonnes dans le monde (IARC, rapport 1974)

Quant aux capacités de production en tonnes/an, elles ont évolué ces dernières années comme l'indique le tableau n° 2 (d'après Informations Chimie, 1974 ; 137, 104-117).

Tableau n° 2
Capacités de production du chlorure de vinyle
(en tonnes/an)

	Capacités début 1971	Capacités fin 1974
USA.....	2 190 000	3 042 000
R.F. ALLEMANDE.....	850 000	1 207 000
EUROPE OUEST.....	2 920 000	4 783 000
DANS LE MONDE.....	7 400 000	11 300 000

Quant à la FRANCE, sa production est passée de 465 000 tonnes/an en 1970 à 670 000 tonnes en 1973, et ses capacités de production, de 490 000 tonnes début 1971, à 820 000 tonnes fin 1974 pour un ensemble de quatre usines.

Si, en 1970, les échanges étaient relativement importants (40 000 tonnes exportées vers la RFA, quantité identique importée des USA), ils se limitaient en 1974 aux chiffres suivants : à l'exportation, 20 000 tonnes contre 10 000 tonnes à l'importation.

1-2 Caractéristiques chimiques et physiques

Dans les conditions normales de température et de pression, le CV est un gaz incolore très volatil.

Ses caractéristiques sont les suivantes :

- Poids moléculaire..... 62,50
- Densité de vapeur à 16° C..... 2,15 - (air = 1)
- Poids spécifique du liquide à -20° C... 0,98

- A 25° C et 760 mm Hg
 - densité = 2,56 gr/litre
 - 1 mg/litre = 391 ppm
 - 1 ppm = 0,00256 mg/litre
 - = 2,56 mg/m³
- Point de fusion..... -153,71° C (à 1 atmosphère)
- Point d'éclair..... - 78 ° C
- Point d'ébullition..... - 13,81° C (à 1 atmosphère)
- Température d'autoignition. 472,22° C
- Limites d'explosivité..... 3,8 à 26 % en volume dans l'air

- Tension de vapeur	en mm Hg	10	100	692	2660
	° C	-87,5	-55,8	-15,8	+25°

Peu soluble dans l'eau (0,09 % en poids à 20° C), il est soluble dans l'alcool, notamment dans l'alcool éthylique, très soluble dans de nombreux solvants organiques : éther, tétrachlorure de carbone et benzène ; il est également soluble dans les lipides.

Les produits de dégradation libérés par sa combustion sont essentiellement de l'acide chlorhydrique, du gaz carbonique, de l'oxyde de carbone et des traces de phosgène (O.MARA et COLL., 1971).

Sous l'action d'alcalis forts et à haute température, il dégage de l'acide chlorhydrique (MILLER, 1969).

Il se polymérise facilement sous l'effet de l'oxygène et de l'air, de la chaleur, des rayons solaires (ultraviolets) et de catalyseurs.

En milieu industriel, le CV est surtout stocké, transporté et utilisé sous forme liquéfiée entretenue par pression.

Des stabilisateurs tels hydroquinone, phénols lui sont généralement adjoints pour le transport afin d'éviter une polymérisation spontanée.

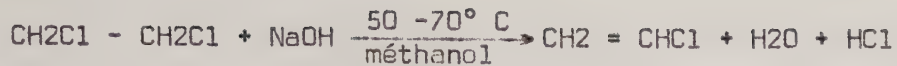
En outre, ses propriétés inflammables et son haut degré d'explosivité par mélange avec l'air font courir le risque de violentes explosions imposant, dans les ateliers, des normes de sécurité sévères contre tout danger de flammes, et des équipements spéciaux : explosimètres, matériel et moteurs antidéflagrants.

1-3 Fabrication du CV

1-3-1 Procédés de laboratoire

Une synthèse de CV. peut être réalisée par déshydrochloration du dichloréthane 1,2 dans une solution de méthanol sous l'action

de la soude :

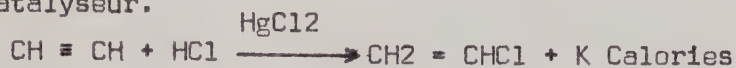


Mais cette réaction, comme celle réalisée pour la première fois par REGNAULT à partir du dichloréthane et de la potasse alcoolique, reste une méthode de laboratoire.

1-3-2 Procédés industriels

La production industrielle du CV. a reposé longtemps sur :

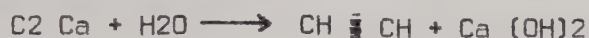
- 1° La réaction exothermique de l'ACÉTYLÈNE en phase gazeuse avec de l'acide chlorhydrique, du chlorure mercurique retenu sur des charbons actifs, servant de catalyseur.



Ces réactions sont réalisées dans des fours à catalyse, à des températures comprises entre 150 et 200° C ; les charbons actifs ne sont renouvelés que rarement, aussi ce procédé de synthèse en continu dans un système fermé ne doit-il pas occasionner de fuites, hormis en cas d'accidents.

Le plus souvent, le mélange gazeux est épuré par distillation au moyen d'une colonne d'élimination de l'acétylène et d'une colonne de séparation des produits lourds ; le chlorure de vinyle ainsi obtenu est liquéfié par refroidissement après compression et séchage sur gel d'alumine, puis stocké sous forme liquide.

L'acétylène est obtenu par action de l'eau sur le carbure de calcium :



mais cette opération est d'un prix de revient élevé, aussi les produits pétroliers lui ont-ils été préférés.

Récemment, l'acétylène a été obtenu à partir de dérivés du pétrole, par cracking de composés naphtés.

En France, des ateliers utilisant exclusivement l'acétylène ont été arrêtés en 1971, notamment à la suite d'explosions ; toutefois, cette technique demeure, devenue complémentaire de certaines installations à base d'éthylène dont elle consomme les excédents d'acide chlorhydrique.

- 2° Depuis 1965, comme dans tous les pays hautement industrialisés et comportant un secteur pétrochimique très développé, les techniques à l'acétylène ont été supplantées progressivement par celles utilisant l'ÉTHYLENE. A partir de ce composé est obtenu du dichlorethane 1,2, qui permet d'obtenir

du CV. par cracking thermique, mais il existe plusieurs procédés industriels capables de donner naissance à cet intermédiaire.

.A/ Un procédé de chloration froide de l'éthylène par action du chlore produit du dichloréthane 1,2 ; la réaction est exothermique :



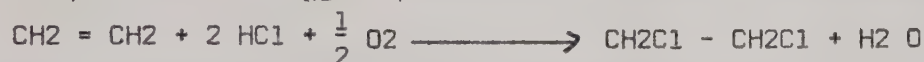
Le dichloréthane est séparé dans des colonnes de distillation, puis il subit, dans un four, une réaction de cracking endothermique qui aboutit à sa déshydrochloration pour former du CV. et de l'acide chlorhydrique (HCl).



Le CV. est épuré dans des colonnes de distillation, puis stocké à l'état liquéfié sous pression.

L'HCl peut être utilisé à la synthèse de CV. par d'autres procédés, soit avec de l'acétylène, soit avec de l'éthylène selon le procédé d'oxychloration.

.B/ Dans le procédé d'oxychloration, la dichloration de l'éthylène se fait à partir d'HCl qui est oxydé par de l'air à des températures voisines de 500° C et qui libère le chlore permettant d'obtenir le dichloréthane 1,2.



Comme précédemment, une réaction de cracking libère l'HCl et le CV. qui est épuré et stocké.

.C/ Un procédé original a été appliqué dans une usine française (B) pour obtenir, à partir d'éthylène, différents hydrocarbures aliphatiques chlorés en C2, permettant de moduler la production de chaque composé en fonction des besoins.

Dans un secteur, une oxychloration non sélective de l'éthylène par air et HCl permet d'obtenir à la fois du di- et du trichloréthane.

Dans un deuxième secteur, est réalisée une chloration craquante.

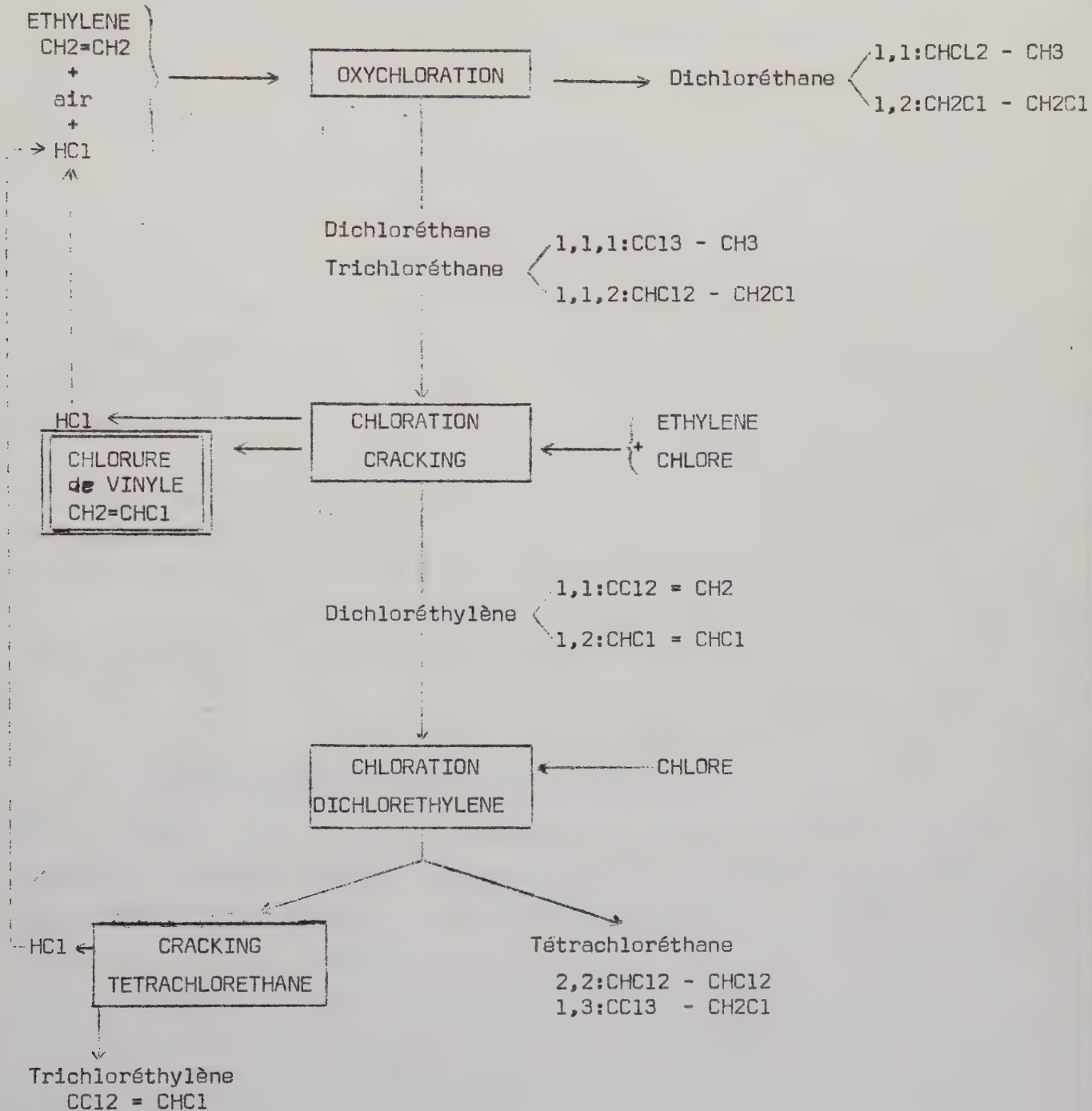
Dans un même secteur, ont lieu des réactions exothermiques de chloration et des réactions endothermiques de cracking de sorte que le bilan calorique peut être pratiquement équilibré.

Les réactions de chloration se font par substitution sur des hydrocarbures ou par addition donnant avec de l'éthylène du dichloréthane.

Les réactions de cracking des hydrocarbures chlorés libèrent en particulier du CV. et de l'HCl, qui peut être recyclé dans le premier secteur d'oxychloration de l'éthylène.

Tableau n° 3

Procédé de synthèse du CV, et d'autres hydrocarbures aliphatiques chlorés associant l'oxychloration et la chloration de l'éthylène



1-3-3 Caractéristiques techniques des ateliers de synthèse du CV.

Les nouvelles techniques pétrolières s'opèrent en système clos et de façon continue ; de plus, les installations importantes qu'elles nécessitent sont à ciel ouvert ; aussi, pratiquement, n'existe-t-il pas de risque d'intoxication par les composés impliqués, d'autant que les interventions humaines sur les installations sont très limitées ; elles consistent surtout en une surveillance du bon déroulement des opérations et, généralement, à partir de cabines de contrôles situées à proximité des dites installations.

On peut donc considérer que le personnel affecté à la synthèse du CV. dans des installations modernes ne devrait pas être exposé à une atmosphère toxique en dehors d'incidents ponctuels, tels des fuites de vannes. On ne peut être aussi catégorique pour les installations anciennes, de taille plus modeste, utilisant l'acétylène ; elles pouvaient se trouver en atelier fermé qui, parfois, était aussi l'atelier de polymérisation. Les fuites risquaient alors d'exposer le personnel à des atmosphères toxiques permanentes.

Tel était le cas dans l'ancien atelier d'une usine (O) que nous avons visitée. Une autre source de contamination s'y ajoutait au niveau des installations d'épuration du CV. ; en effet, le mélange gazeux devait traverser un bain d'eau et, au cours du barbotage, il se libérait du CV.

L'atmosphère pouvait, d'ailleurs, être contaminée par d'autres gaz, le CV. n'étant jamais parfaitement purifié.

1-4 Les impuretés du chlorure de vinyle

Dans le passé, le CV. a pu comporter, en poids, jusqu'à 3 % d'impuretés s'il était mal distillé. On pouvait alors trouver des traces de solvants aliphatiques chlorés, tels que trichloréthane 1,1,1, tétrachloréthylène, dichloréthane 1,2 et même du benzène.

Aujourd'hui, les impuretés sont inférieures à 0,1 % du poids du CV.

Le grand nombre de pics observés dans des analyses par chromatographie en phase gazeuse traduit la présence, à l'état de traces, de nombreux composés organiques, parmi les plus fréquents : Méthane, Ethane, Dichloréthane 1,1 et 1,2, Trichloréthane 1,1,1 et 1,1,2, Ethylène, Dichloréthylène 1,1 et 1,2, Trichloréthylène, Tétrachloréthylène, Chlorure de méthylène, Propane, Butane, Butène, Butadiène, Chlorure de vinylidène, Propylène.

Ils varient, d'ailleurs, selon le mode de fabrication du CV. ou selon qu'il s'agit ou non de CV. récupéré après des opérations de polymérisation. Dans ce dernier cas, il s'enrichit en produits de décomposition ou de peroxydation et en impuretés qui persistent après passage en installation de réfrigération : hydroquinone : 1 ppm, - qui est un diphénol utilisé pour stabiliser le CV. durant son transport; éthanol (50 à 200 ppm) qui sert de solvant à l'hydroquinone, -acidité (en HCl):1-2 ppm, -fer : 0,5 ppm, -aldéhydes : 1 à 2ppm, -acétaldéhyde : 0,5 ppm, -aldéhyde formique : 1 ppm, -aldéhyde glycolique : 0,2 ppm, -eau : 50 à 200 ppm, -cyclohexane : 50 à 70 ppm, (produit de dégradation d'un initiateur).

Le CV. ex-acétylène pouvait contenir des traces de mercure et de bromure de vinyle (issus de catalyseurs mercuriques).

En pratique, les impuretés le plus souvent retrouvées en 1975 sont : acétylène : 2-3 ppm, butadiène : 2 ppm, aldéhydes : 0,5 à 2 ppm, HCl : 1-2 ppm, eau : 15 ppm, et surtout, chlorure de méthyle : 2-100 ppm généralement, mais ce composé, le plus constamment rencontré, ne représente jamais plus de 2 à 300 ppm.

Le CV. actuel est donc bien purifié, d'autant que la présence d'impuretés comme les aldéhydes, le trichloréthylène risquent de retarder sa polymérisation. Or, c'est là une de ses principales utilisations.

1-5 Utilisations du chlorure de vinyle

Le CV. avait été proposé comme anesthésique général, mais des troubles du rythme cardiaque, mis en évidence chez l'animal (OSTER et Coll., 1947 - CARR et Coll., 1949) ont fait condamner cette utilisation.

En 1971, aux USA, - selon le rapport du IARC (1974) -, plus de 97 % de la production du CV. était destinée à la fabrication de résines vinyliques ; le CV. a été utilisé aussi comme agent réfrigérant, solvant d'extraction pour des produits très sensibles, matière de base pour la production de méthylchloroforme ou trichloréthane 1,1,1, ainsi que de monochloracétaldéhyde, produit intermédiaire pour la synthèse de médicaments de la classe des sulfonamides.

Aux USA, récemment encore, une importante utilisation en était faite comme gaz pulseur de sprays et aérosols pour des produits aussi variés que laques, cosmétiques, insecticides et même, médicaments.

Or, une fois connu le rôle cancérigène du CV, tous les sprays contenant du CV. ont été retirés du marché depuis avril 1974.

Cet usage a été abandonné en France depuis longtemps. La quasi totalité de la production du CV. sert à la fabrication de polymères vinyliques, soit des homopolymères, soit des copolymères.

2 POLYMERISATION DU CHLORURE DE VINYLE ET DEVENIR DES POLYMERES

2-1 Historique et tonnages

C'est BAUMANN, en 1872, qui découvre la polymérisation en tube scellé du CV. et du bromure de vinyle sous l'action de la lumière solaire.

En 1914, KLATTE et ROLLET (cités par MARSTELLER) commencent à utiliser des peroxydes pour accélérer les réactions de polymérisation thermique du CV.

La production industrielle du polychlorure de vinyle (PCV) démarre aux USA en 1928, en FRANCE en 1940.

Grâce à l'amélioration des procédés, bénéficiant de nouveaux initiateurs et à l'élargissement de leur champ d'application, ces plastiques ont pris un développement très rapide. En 1972, ils représentaient aux USA 18 % du total des ventes de matières plastiques brutes.

Depuis le début 1971 jusqu'à la fin 1974, les capacités de production des homo- et copolymères du CV. ont augmenté en moyenne de 11,6 % par an dans le monde, d'environ 10 % pour l'EUROPE de l'Ouest, et de 7,3 % seulement en FRANCE, où les installations ont fonctionné à plein rendement en 1973 et ont atteint une production de 655 000 T.

Le tableau n° 4, tiré de la Revue INFORMATIONS CHIMIE (1974, n° 138, 125-137) rend compte de cette progression, (moins importante depuis l'automne 1974). Les quantités sont indiquées en tonnes/an.

Tableau n° 4
Capacités de production du PCV

	Capacités début 1971	Capacités fin 1974
USA.....	1 786 000	2 879 000
FRANCE.....	520 000	665 000
R.F. ALLEMANDE.....	970 000	1 295 000
EUROPE de l'OUEST.....	3 162 000	4 466 000

On trouve fréquemment, dans notre pays, le terme de PVC qui est l'abréviation de l'anglais Polyvinylchloride. Un autre qualificatif est rencontré : celui de chlorure de polyvinyle, mais il paraît impropre car aucun procédé ne permet de polymériser les radicaux vinyl.

2-2 Techniques de polymérisation

2-2-1 Principes généraux de polymérisation

Alors que son atome de chlore ne réagit pas facilement, le CV. se polymérise aisément grâce à sa double liaison.

Cette polymérisation se fait par une réaction de polyaddition : sans libération d'atomes, mais, avec ouverture de la double liaison.

Les molécules de CV. s'ajoutent bout à bout pour former une macromolécule dont le poids moléculaire est généralement compris en milieu industriel entre 50 000 et 150 000.

Des initiateurs, couramment appelés catalyseurs, favorisent ces réactions ; ce sont des oxydants, généralement des peroxydes qui se décomposent facilement à des températures relativement basses en formant des radicaux libres qui possèdent un électron impair après dissociation d'une paire d'électrons π (pi) unis par liaison covalente.

L'électron π impair du radical libre réagit ensuite avec les électrons de la double liaison d'une molécule de CV. qui forme elle-même un radical libre réagissant avec d'autres molécules de CV. qui s'additionnent bout à bout. La chaîne grandit et, en milieu liquide, se pelotonne sur elle-même et précipite.

La polymérisation se poursuit dans la particule précipitée jusqu'à ce que le radical libre terminal réagisse avec un autre radical libre, ou bien, par transfert de chaîne, quitte le polymère formé pour aller initier un nouveau site de croissance de polymère.

Occasionnellement, les additions moléculaires ne se font pas bout à bout mais forment des branchements latéraux. Pour limiter la chaîne, les modifications de température interviennent ; sont aussi utilisés des rupteurs de chaînes (toluène, trichloréthylène). Le polymère obtenu se présente sous forme de grains de texture moléculaire, irrégulière et poreuse, où sont piégées des molécules de CV. monomère qui n'a pas réagi.

Ces macromolécules, formées exclusivement de molécules de CV, constituent des homopolymères. Mais les réactions de polymérisation peuvent

s'opérer également avec d'autres monomères mis en présence de CV. pour obtenir des copolymères. Dans ce cas, les chaînes sont formées d'une succession de molécules de CV. et d'autres monomères, dont la proportion varie avec les qualités du produit final souhaitées.

Ainsi, les copolymères de CV. et d'acétate de vinyle, - à des concentrations de 4 à 20 % -, sont les plus répandus, et destinés à la fabrication de feuilles, ou de films, de disques et de revêtements de tissus.

D'autres monomères sont très utilisés : chlorure de vinylidène, acide maléique, propylène, acrylonitrile, acide acrylique, éthylène, versatate de vinyle et acrylate-propylène-glycol.

En fait, ces polymères ne représentent que des matières premières et leurs qualités varient en fonction des applications auxquelles on les destine. Taille (0,1 à 300 microns), longueur de chaîne, formes, propriétés dépendent des conditions de pression (6 à 14 bars), de température de polymérisation (40 à 80° C), mais, aussi de la nature et de la concentration des initiateurs et adjuvants, de la vitesse d'agitation des mélanges, de la proportion entre phases non miscibles (CV, PCV. ou encore eau), et des différents procédés de polymérisation mis en oeuvre dans l'industrie.

2-2-2 Applications industrielles

2-2-2-1 Équipement matériel

La fabrication industrielle de PCV. s'opère en ateliers fermés où n'est utilisé que du matériel antidéflagrant en raison des risques d'explosions que fait courir le CV. Dans les installations récentes, des explosimètres à demeure déclenchent automatiquement une ventilation de l'atelier lorsque les concentrations de gaz commencent à s'élever, mais les ateliers anciens étaient généralement dépourvus de ventilateurs.

Les réactions se réalisent dans de volumineux appareils cylindriques appelés réacteurs ou autoclaves de polymérisation. Ils sont généralement installés verticalement, fixes et, comportent un agitateur intérieur en forme d'hélice entraîné par l'intermédiaire d'un axe passant selon les cas, soit par la partie supérieure, soit par la partie inférieure du réacteur.

Dans les ateliers utilisant le procédé masse, ils sont souvent horizontaux ; l'agitateur peut être formé de plusieurs pales longitudinales tournant le long des parois de l'autoclave, ou bien c'est le réac-

teur lui-même qui tourne et assure le brassage du mélange, cependant que la présence de boulets d'acier, à l'intérieur de l'appareil, évite la formation de croûtes sur les parois. L'agitation ne doit jamais être très violente afin de ne pas provoquer la rupture des chaînes macromoléculaires ; par suite, elle est insuffisante pour éviter la formation des croûtes.

Pour pallier à ces inconvénients, certains moyens ont été mis en oeuvre : essais de vitrification de la paroi intérieure de l'autoclave, puis utilisation d'acier inoxydable pour réduire l'agrégation de polymère sur les parois.

Enfin, les parois elles-mêmes sont doublées et contiennent tout un ensemble de tuyauteries permettant de contrôler les réactions en agissant sur la température. Pour activer la réaction, au début, on y fait circuler de la vapeur d'eau qui réchauffe les mélanges ; puis, à mesure que se réalise la polymérisation, qui est exothermique, la température et la pression tendent à augmenter dans l'autoclave, et les réactions risquent de s'emballer ; on les contrôle alors en faisant passer de l'eau froide dans les conduites. En fin de réaction, la pression tend à baisser d'elle-même car une partie du CV. s'étant polymérisée, la phase vapeur est moins importante.

Actuellement, ces installations sont aussi utilisées à une phase ultérieure pour réchauffer les produits polymérisés afin d'aboutir à un meilleur dégazage.

La capacité d'un réacteur est passée de : 1 m³ à l'origine, à 80 m³ actuellement ; la moyenne, pour la majorité des autoclaves en service, se situe encore entre 8 m³ et 40 m³.

Mais toutes les réalisations récentes font appel à de volumineux autoclaves, - 70 et même 80 m³ -, dans les ateliers que nous avons visités, et à l'étranger, des autoclaves de 200 m³ sont en cours de construction.

En conséquence, un atelier moderne ne comporte qu'un ou deux appareils au lieu de 20 à 30 ; l'intérêt de ces énormes autoclaves est de réduire considérablement les installations annexes : conduites d'adduction de CV, de dégazage, de vidange, filtres, vannes, bacs, compresseurs, pompes à vide... qui sont autant de sources potentielles de fuites, comme nous le verrons plus loin.

Il y a lieu de noter, en effet, que dans les ateliers encore en service et comportant une trentaine d'autoclaves, on a pu dénombrer jusqu'à un millier de vannes.

Les ateliers construits depuis une dizaine d'an-

nées bénéficient d'une large automatisation. Certaines opérations (ouvertures de vannes, mise en route des appareils) se font automatiquement, à distance, et une partie du personnel surveille le déroulement des opérations dans une salle de contrôle où l'air arrive de l'extérieur, et où une pressurisation évite la pollution par l'atmosphère de l'atelier. Des interventions humaines y sont, certes, indispensables pour le chargement des appareils en adjuvants, l'ouverture et la fermeture des trous d'homme, le branchement des conduites ; mais, dans les anciennes constructions, les ouvriers doivent encore se trouver au sein de l'atelier pour diriger ou commander les manoeuvres relatives aux diverses opérations que comporte un cycle de polymérisation.

2-2-2-2 Protocole opératoire général

Des essais de polymérisation en continu ont été faits dans les usines françaises durant les années 50 ; mais cette technique se heurte à un gros écueil : la formation de croûtes. Celles-ci sont dues à une exagération du processus de polymérisation formant des blocs irréguliers ; elles se forment plus particulièrement en des zones mal contrôlées du point de vue thermique ou mal agitées : axe de l'agitateur, dôme de l'autoclave, généralement dépourvu de la double paroi, parties en saillie dans le réacteur (pipes de vidange). Leur adhérence aux parois de l'autoclave gêne la régulation thermique à partir de la double enveloppe du réacteur, et, surtout, ces croûtes nuisent à l'homogénéité des grains de polymère ; elles risquent d'être le siège d'une polymérisation progressive, et d'engendrer des blocs durs irréguliers composés de polymère et de poches comprenant du CV. liquide ou gazeux qui n'a pas réagi, des traces d'adjuvants et d'autres gaz issus soit des impuretés initiales du CV, soit de produits formés accidentellement pendant les réactions.

Il est même arrivé dans certains ateliers, à la suite d'emballlement de la réaction, que tout le contenu du réacteur se polymérise en un seul bloc, très dur, exigeant de la part du personnel plus de 10 heures de travail à l'intérieur de l'appareil pour son nettoyage complet.

Un nouveau procédé de polymérisation en continu serait expérimenté au Japon. Quoiqu'il en soit, jusqu'à présent, si certaines techniques sont moins génératrices de croûtes, aucune n'a permis d'éviter radicalement leur formation. Il est donc nécessaire, après chaque réaction, de les éliminer, et du polymère obtenu, en le filtrant, et du réacteur lui-même, en dégageant les blocs qui ont adhéré aux parois ou précipité.

Compte-tenu de ces impératifs, la polymérisation se fait de façon discontinue, cyclique, et nécessite chaque fois une succession de nombreuses opérations.

Pratiquement, le protocole opératoire est identique pour tous les procédés.

- 1° Préparation de l'autoclave : Une fois l'appareil nettoyé, un ouvrier en effectue la charge en produits de réaction ; les initiateurs et adjuvants, transportés dans une cuvette, sont introduits à la main, et la phase aqueuse par le jeu de vannes (sauf pour les procédés en masse).

L'appareil est ensuite fermé et dégazé pour éliminer toute présence d'oxygène susceptible de former un mélange explosif avec le CV.

Le CV. est alors introduit par ouverture de vannes. Une fois en place, tous les éléments se présentent sous forme liquide, les vannes d'arrivée de CV. sont fermées, et le contenu de l'autoclave est prêt à subir les réactions.

- 2° La polymérisation : Elle est d'abord activée par réchauffement du mélange à partir de la double enveloppe de l'appareil ; un ouvrier surveille les conditions de température et de pression régnant à l'intérieur de l'appareil et il intervient dans leur régulation en commandant la circulation d'eau froide, ou bien de vapeur d'eau, dans les conduites de la double enveloppe. Pour le cas où la régulation thermique ne permet pas de maîtriser l'élévation de pression, des joints de sécurité sont prévus, qui cèdent sous une pression donnée et permettent au CV. de s'échapper par une conduite spéciale vers l'atmosphère et, depuis récemment, vers le gazomètre.

Les réactions ont été testées dans des unités pilotes et leur application à une grande échelle obéit à un protocole rigoureux comportant des proportions de produits bien définies, des températures (40-80° C) et pressions (6-14 bars) déterminées, au cours d'une réaction d'une durée donnée en fonction de la qualité de polymère souhaitée.

Ces facteurs étant respectés, un certain pourcentage de CV. se sera polymérisé. L'évolution du poids du mélange contenu dans l'autoclave constitue un moyen de contrôle. La réaction est alors considérée comme terminée. Selon les procédés utilisés, le taux de conversion du CV. en polymère peut varier de 40 à 95 % ; le CV. non polymérisé est éliminé du réacteur.

- 3° Le dégazage : Il se fait en plusieurs étapes. Dans un premier temps, le CV. encore sous pression dans l'autoclave s'échappe par détente durant une heure trente environ ; il est récupéré dans un circuit de condensation où il est épuré et purifié ; il est ensuite stocké sous forme liquide pour être réutilisé. Dans un deuxième temps, est effectué un dégazage sous vide grâce

à des pompes à vide amenant une dépression de 5 à 600 bars ; ce vide est ensuite cassé par adduction d'azote dans l'appareil ; le CV. est envoyé à l'état gazeux vers un gazomètre, ou liquéfié par un passage dans un compresseur pour être enfin stocké à l'état liquide.

Pour obtenir une meilleure extraction du CV. restant dans l'appareil et les grains de polymère, cette mise sous vide de l'appareil est actuellement répétée deux ou trois fois, à des pressions plus poussées, et durant des périodes prolongées ($\frac{1}{2}$ heure à 1 heure) ; l'appareil peut aussi être chauffé à nouveau pour faciliter la désorption du CV. à partir des grains de polymère ; le gaz est également orienté vers un gazomètre et récupéré.

Il y a lieu de signaler, néanmoins, que ce dégazage sous vide, récemment, n'était pas pratiqué dans certains ateliers ou ne donnait pas lieu à une récupération du CV, qui était simplement relâché dans l'atmosphère. Vers 1960, il était rarement répété, et s'effectuait à des pressions moins poussées (-150 mm de mercure), et dans des délais plus courts (un quart d'heure), d'où persistance importante de gaz dans le polymère et dans l'appareil, et fuites abondantes dès la phase suivante.

- 4° Les pompes sont déconnectées après la dernière mise sous vide, l'appareil est rempli d'air et un ouvrier ouvre le "trou-d'homme" pour le prélèvement d'un échantillon du polymère. Le produit est analysé et, s'il présente les qualités recherchées, il peut être soumis aux opérations suivantes :

- 5° La vidange : A l'exception du procédé ~~masse~~ où le polymère est éliminé par aspiration pneumatique, la vidange se fait par écoulement du polymère ; pour cela, le trou-d'homme restait ouvert jusqu'à ces dernières années.

- 6° Le polymère liquide passe par des filtres où sont retenues les croûtes. Cette filtration nécessite l'intervention d'un ouvrier pour déclencher l'ouverture du circuit de vidange, surveiller l'écoulement du produit et extraire les croûtes qui risquent de colmater les filtres et de provoquer des débordements de polymère.

- 7° Le polymère est transféré dans un réservoir de vidange pour passer ensuite dans des cuves de décantation et les installations de séchage, dont le système dépend du procédé de fabrication.

- 8° Après séchage, les polymères issus des procédés en phase aqueuse se présentent, comme ceux issus du procédé ~~masse~~, sous forme de petits grains ;

ils passent alors dans des installations de tamissage et, une fois calibrés, ils sont mis en sacs, ou stockés par catégorie pour être expédiés en vrac dans des containers. Ces installations de séchage et de tamissage sont habituellement séparées des ateliers de polymérisation.

- 9° Après la vidange, le réacteur ne peut être immédiatement utilisé pour d'autres réactions. Il doit être nettoyé car il contient des croûtes et des gaz. Commence alors l'assainissement de l'appareil.

Il s'agissait, autrefois, d'une simple ouverture de l'appareil qui, en plusieurs heures, se dégazait dans l'atelier ; puis une ventilation et une aspiration ont été pratiquées dans l'autoclave. Initialement, captation et évacuation de l'air se faisaient à même l'atelier ; ce n'est que récemment, qu'elles ont été effectuées à l'extérieur et que leur durée a été portée à plus d'une heure pour assurer un meilleur renouvellement d'air.

- 10° Nettoyage : Le nettoyage de l'autoclave, (ou décroûtage), est, au niveau de l'appareil, la dernière opération du cycle de polymérisation.

Pour les techniques en phase aqueuse, dans certains ateliers, on remplissait d'eau l'appareil, ce qui avait pour but de chasser une petite quantité de gaz résiduel et de réaliser un rinçage destiné à évacuer du polymère liquide. Or, la seule pratique du rinçage n'a pas éliminé les interventions humaines, indispensables pour l'évacuation des croûtes dans tous les procédés. Les décroûteurs, ou "polycleaners", selon la terminologie anglo-américaine, doivent pénétrer dans l'appareil par un "trou-d'homme", dont le diamètre est de 50 à 70 cm, pour effectuer le décapage des parois et de l'agitateur.

Les croûtes forment une gangue irrégulière dont l'épaisseur varie de quelques mm à plusieurs cm, et atteint parfois 20 cm. Suivant les techniques de polymérisation employées, elles sont friables et les décroûteurs parviennent même à les dégager à la main, ou bien, elles forment une pellicule plastifiée très dure et adhérent fortement aux parois ; pour les arracher, les décroûteurs utilisent des petites raclettes du type spatule de plâtrier, à manche court, qu'ils tiennent à la main ; dans certains ateliers, le manche de ces raclettes a été allongé jusqu'à 60 à 70 cm et permet un nettoyage plus efficace.

Entre les parois et les croûtes, et à l'intérieur des croûtes, se constituent habituellement des poches contenant, soit des gaz seulement, soit des gaz et du liquide ; il s'agit, en ce cas, du mélange réactionnel initial en phase liquide et de polymère, ou de CV, sous forme liquide.

Les décroûteurs sont donc appelés à manipuler ces croûtes, qui peuvent encore suinter de CV. liquide, et sont exposés à inhaler des gaz piégés dans les poches que n'ont pu éliminer les dégazages et assainissements successifs.

Nous verrons plus loin que les teneurs en CV. s'élèvent énormément au moment du décroûtage.

Or, l'assainissement de l'appareil durant cette opération ne se pratique, dans bien des cas, que depuis peu de temps. L'atmosphère restait donc très polluée et la chaleur était élevée, de sorte que bien des ouvriers, selon leurs propres déclarations, travaillaient torse nu et en nu-pieds.

Par la suite, des gants de cuir leur furent fournis, et l'atmosphère de l'appareil ayant été assainie par refroidissement à partir de la double paroi et par ventilation-aspiration, les ouvriers purent accomplir leur travail avec un équipement comprenant chaussures, pantalon, veste, gants, calot parfois, mais sans masque respiratoire.

De telles mesures de protection, notons-le, suscitèrent chez certains ouvriers une dangereuse réaction : se plaignant des courants d'air occasionnés par l'assainissement, ils le stoppaient pendant leur séjour dans l'autoclave. Cette attitude, rétrospectivement, traduit bien la méconnaissance des risques encourus, de la part des travailleurs.

Le temps nécessaire au décroûtage d'un appareil varie avec la qualité du produit fabriqué, et les gros réacteurs ne paraissent pas avoir prolongé ce temps, car, parallèlement à une augmentation de leur capacité, les techniques se sont améliorées, réduisant du même coup l'encroûtage. Récemment, le décroûtage d'un appareil pouvait s'effectuer dans un temps oscillant entre une demi-heure et une heure et demie. Les décroûteurs nettoyaient 2 à 4 appareils par poste, d'où une tâche comprise entre 4 et 6 heures. Dans le cas d'incident (très rare) de la polymérisation en un seul bloc de tout le contenu de l'appareil, le décroûtage devenait beaucoup plus long, mais les décroûteurs observaient généralement une pause toutes les deux heures.

Depuis 1963, en FRANCE, plusieurs ateliers ont commencé à utiliser le nettoyage hydraulique, qui réalise un décapage de l'appareil par l'action d'un jet d'eau à forte pression.

Une tête porteuse s'adapte sur le "trou-d'homme" et des robinets rotatifs permettent au jet d'eau de balayer les surfaces internes ; les anciens appareils n'avaient pas été conçus pour cette utilisation et comportent des zones "d'ombres" que n'atteignent pas les jets d'eau. Le décroûtage nécessite alors une finition par les décroûteurs ; néanmoins, ce système a considérablement réduit la fréquence et le temps d'intervention, et ceci quel que soit le procédé mis en oeuvre.

2-2-2-3 Les différents procédés industriels

La polymérisation industrielle peut se faire par 4 procédés, qui font appel à des conditions de réactions particulières et qui répondent à des qualités de produit final spéciales. En FRANCE, les 4 procédés sont utilisés, mais chaque usine n'en exploite qu'un ou deux (et même dans ce dernier cas, les ouvriers ne sont habituellement affectés qu'à un seul type d'atelier).

.A/ Polymérisation en suspension : Procédé le plus répandu, il était à l'origine de 78 % de la production de PCV. aux USA en 1972 (IARC, 1974). Il comporte la dispersion mécanique du CV. dans un milieu aqueux. Monomère et initiateur constituent une phase insoluble dans l'eau et forment des gouttelettes qui sont autant de centres actifs de polymérisation. La seule agitation mécanique ne donnant pas de résultats suffisamment stables et reproductibles, des agents de suspension ou des colloïdes protecteurs sont utilisés pour stabiliser les gouttelettes. Ce sont des poudres insolubles telles que : talc, sulfate de baryum, hydroxyde d'alumine, oxalate de calcium, phosphate tricalcique, ou des polymères hydrosolubles qui sont des colloïdes protecteurs, amidon, gélatine, et, surtout dérivés cellulosiques (méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose ou alcools polyvinyliques).

Pour l'obtention de qualités spéciales de PCV, d'autres agents de suspension peuvent être utilisés : acétate de vinyle, copolymères d'anhydride maléique ou d'acides gras : esters de glycérol.

Le protocole opératoire est le suivant :

- Préparation de l'appareil : chargement en eau, introduction des agents de suspension et colloïdes protecteurs à l'aide d'une cuvette ; introduction à la main des initiateurs (peroxyde de lauroyle, de benzoyle, d'acétyle; peroxydicarbonate d'isopropyle; peroxyde de diisopropyle).

- Fermeture du réacteur, dégazage. Envoi de monomère.

- Polymérisation : agitation, chauffage par la double enveloppe, maintien de la température entre 50 et 70 ° par refroidissement. La phase aqueuse facilite le transfert thermique ; les réactions peuvent être ainsi aisément contrôlées et poursuivies jusqu'à ce que 85 à 90 % du CV. se soit polymérisé (taux de conversion ou de transformation : 85 - 90 %). Des inhibiteurs peuvent être utilisés pour limiter la polymérisation.

- Dégazage : récupération du CV. non réagi dans un gazomètre .
- Vides : cassés à l'azote ; puis adduction d'air ambiant.
- Prélèvement d'échantillon pour analyse.
- Vidange ; filtration de la suspension, -ou "slurry" -, pour retenir les croûtes ; récupération dans un réservoir de vidange.
- Décantation, puis centrifugation qui éliminent progressivement l'eau, mais, à l'issue de cette opération, la "bouillie" en contient encore 30 %.
- Séchage sur des séchoirs rotatifs ou des séchoirs à fluidisation, les grains de PCV. sont soufflés dans un four balayé par un courant d'air chauffé à 70-80 ° qui assure un séchage complet et élimine une grande partie du CV. piégé dans les grains.

Les grains ont une taille comprise entre 50 et 250 microns (la taille moyenne étant de 100 à 150 microns) ; ils sont ensuite calibrés par des tamis vibrants, puis stockés en silos ou mis en sacs avant d'être transférés dans des ateliers de formulation et de transformation.

.B/ Polymérisation en émulsion : Comme le procédé en suspension, il peut être utilisé pour former des copolymères. Le matériel et le protocole opératoire se ressemblent, mais les adjuvants sont différents. Le CV est dispersé dans la phase aqueuse grâce à des agents mouillants, ou des savons, dont les micelles servent à stabiliser le CV, très peu soluble dans l'eau, et forment ainsi une émulsion ou latex. Les émulsifiants les plus rencontrés sont des sels d'acides gras : stéarates, laurates de sodium ou d'ammonium, alcools poly-vinylques ; les initiateurs (péroxyde d'hydrogène, persulfates de potassium ou d'ammonium, alkyl-et alkylarylsulfates ou sulfonates) sont hydrosolubles, ce qui, joint à la grande quantité de "savons", (environ 2 %), réduit grandement la formation des croûtes ; les nettoyages de l'appareil sont devenus moins fréquents et l'on peut noter qu'une usine (D) a utilisé le procédé de façon continue pendant 18 ans ; 5 à 10 % de latex était gardé de la réaction précédente et servait de "semence" pour la réaction suivante.

Le taux de conversion du CV. est élevé (85-90 %) grâce au bon transfert de chaleur dans le milieu aqueux, mais, à l'issue de la réaction, le latex contient encore une grande quantité de CV (0,6 à 2 % dans certains ateliers en 1973) dont une partie s'échappe à la filtration et surtout au séchage

par atomisation.

Le latex est aspiré dans un atomiseur et séché aussitôt par soufflage d'air chaud ; l'eau est vaporisée et le CV. résiduel presque totalement éliminé, au risque de polluer l'atelier de séchage.

Après ce traitement, le polymère est le plus pauvre en CV. de tous les procédés.

En 1975, il en contient moins de 5 ppm en poids. Il possède un haut poids moléculaire et se présente sous forme de grains non poreux et très fins dont la taille peut varier de 0,01 à 100 microns ; le diamètre moyen est généralement de 1 à 10 microns, il est ensuite tamisé et mis en sacs.

.C/ Polymérisation en masse : L'application industrielle de ce procédé a été mise au point par une usine française qui assurait, en 1974, 22 % de la fabrication nationale.

A la différence des précédents, ce procédé n'utilise pas d'eau, et, par conséquent, pas d'émulsifiants, ni d'agents tensioactifs, ni de colloïdes protecteurs.

Au début de la réaction, le CV. en phase liquide agit lui-même comme solvant pour l'initiateur et le polymère qui se forme en masse solide, puis ce dernier précipite en une fine poudre dont la polymérisation se poursuit en phase solide ; mais le faible transfert de chaleur dans les particules solides, où risque de se produire une autoaccélération de la polymérisation, et parfois une prise en bloc de tout le CV. contenu dans le réacteur, impose une surveillance très rigoureuse des conditions de température et de pression de la réaction.

Il est parfois nécessaire de faire des dégazages anticipés en cours de réaction et, généralement, la polymérisation est arrêtée bien avant que tout le CV. ait réagi.

Le taux de conversion du CV. en PCV. se situe entre 40 et 70 %, exceptionnellement 80 %.

Des essais de polymérisation en continu ont été faits, mais rapidement abandonnés en raison de l'inhomogénéité des poudres, de l'importance du CV. résiduel, et surtout de l'abondance des croûtes.

Pour pallier à cette dernière difficulté, des autoclaves horizontaux ont été installés dès 1951, lesquels tournaient sur eux-mêmes pour assurer l'agitation des mélanges, tandis que des boulets d'acier évitaient l'adhérence des croûtes sur les parois internes de l'appareil.

Or, cette technique, très bruyante, empêche difficilement la formation de croûtes. Des appareils de ce type fonctionnent encore, mais il leur a été adjoint des prépolymériseurs, comme pour les autoclaves plus récents, horizontaux, puis verticaux dernièrement, qui sont fixes, mais disposent d'un agitateur interne.

Ces prépolymériseurs sont des installations satellites d'un ou plusieurs réacteurs, de même conception qu'eux mais plus petits, où s'opère une prépolymérisation ; environ 10 % du CV. introduit est polymérisé et le mélange est ensuite transféré dans l'autoclave déjà chargé en adjuvants et en CV, où il sert de "semence" à une polymérisation quantitativement plus importante de par le poids du CV. mis en jeu et le taux de conversion du monomère.

Les interventions sur les prépolymériseurs sont plus brèves mais identiques à celles effectuées sur les réacteurs : introduction manuelle des initiateurs (azoisobutyronitrile, peroxydes organiques de benzoyle ou de lauroyle, peroxydicarbonate d'isopropyle, d'éthyle) et adjuvants (graisses, époxydées, phtalates) ; puis dégazage, adduction du CV, polymérisation, mais vidange de l'appareil dans l'autoclave.

Au niveau du réacteur de polymérisation, une fois la "semence" introduite, le protocole opératoire est comparable aux autres procédés.

L'installation de condenseurs sur les réacteurs, a permis d'obtenir de meilleurs rendements. Après dégazage, le polymère se présente sous forme de petits grains blancs poreux, de 50 à 300 microns de diamètre qui ne nécessitent pas d'opération de séchage.

Il est éliminé de l'appareil par aspiration pneumatique et passe directement dans les installations de tamisage, puis de stockage ou d'ensachage.

.D/ Polymérisation en solution : Ce procédé est peu répandu car le prix de revient est élevé. Il fait intervenir un solvant tel que : hexane, cyclohexane, acétone, tétrahydrofuranne.

Une seule usine française l'applique pour former une solution acétonique des copolymères de CV. avec de l'acétate de vinyle et de l'acide maléique, ou. de CV. avec du versatate de vinyle et de l'acrylate-propylène-glycol.

Il est peu formateur de croûtes et ne nécessite aucune pénétration humaine dans les autoclaves depuis longtemps, mais, il requiert de nombreuses opérations ultérieures : passage de la solution dans une décanteuse pour séparer le solvant des polymères qui nécessitent encore un séchage sous vide, après essorage.

Il s'agit donc d'un procédé long et coûteux ; il donne naissance, pourtant, à un produit très homogène autorisant des applications particulières : vernis pour thermoscellages, vernis étanches pour emballages alimentaires, enduits imperméabilisants, peintures.

— Selon les sociétés productrices, les polymères portent divers noms commerciaux. Le rapport du IARC (1974, p. 43) en donne une longue liste notamment : Benvic, Bréon, Carina, Corvic, Dacovin, Ekavyl, Etinox, Flovic, Halvic, Kaylite, Opalon, Ravinyl, Rhovil, Vinnol, Vinoflex, etc...

Quel qu'en soit le procédé de fabrication, les polymères représentent des matières premières brutes qui doivent encore subir différents traitements pour permettre la fabrication de produits finis.

2-3 PCV-Propriétés physicochimiques - Transformation - Utilisation

PCV et copolymères issus des usines de polymérisation se présentent comme une fine poudre blanche, de faible densité apparente, peu inflammable.

Insolubles dans l'eau, les alcools et de nombreux solvants usuels, ils sont cependant solubles, pour ceux de haut poids moléculaire, dans : cyclohexanone, méthylcyclohexanone, diméthylformamide, nitrobenzène, tétrahydrofurane, et, pour ceux de faible poids moléculaire, dans : dipropylcétone, méthylisobutylcétone, méthyléthylcétone, dioxane, chlorure de méthylène (IARC, 1974, p. 33 & 34).

Instables à la lumière et à la chaleur, ils se dégradent surtout en libérant de l'acide chlorhydrique. Sous l'action de températures supérieures à 150° C, leur couleur se modifie, passant de jaune, rose ou vert, à l'orange, au brun, puis au noir.

LE MOAN et CHAIGNEAU (1969) ont constaté que la décomposition se fait de 150° C à 200° C en libérant essentiellement de l'acide chlorhydrique dont la quantité augmente avec l'élévation de la température, en même temps qu'apparaissent d'autres constituants : hydrogène, eau, oxyde de carbone, hydrocarbures aliphatiques, chlorure de méthyle et d'éthyle, et, notamment pour des températures de plus de 300° C, des hydrocarbures aromatiques : benzène, toluène... mais dont les quantités restent inférieures à 3 % des produits dégagés.

En réalité, ces températures ne sont pas atteintes dans le cadre de la polymérisation ; seuls, quelques secteurs de la transformation doivent être surveillés car ils mettent en jeu des températures de 150 à 200° C.

Ce sont des résines thermoplastiques, c'est-à-dire capables de se ramollir sous l'effet de la chaleur.

Pour un PCV brut, le ramollissement s'opère avec une température moyenne de 80° C et permet la mise en forme définitive des résines.

Les polymères de faible poids moléculaire ont un point de ramollissement peu élevé, mais de mauvaises propriétés mécaniques, ceux de haut poids moléculaire sont difficiles à travailler, mais leurs qualités mécaniques sont meilleures.

Ainsi, les différents procédés de polymérisation ont abouti à des PCV de qualités différentes, mais leur orientation vers des utilisations définies est encore conditionnée par l'obtention de propriétés particulières que leur confèrent les formulations.

— Formulations :

Ces opérations consistent à préparer des "compounds", composés complexes obtenus par mélange de poudres de PCV avec des adjuvants qui sont des stabilisants, des antioxydants, des plastifiants, des lubrifiants, des pigments et colorants.

Les stabilisants limitent la dégradation des polymères provoquée par la chaleur ou la lumière ; ce sont des accepteurs d'acides permettant de neutraliser l'acide chlorhydrique libéré en particulier lors des transformations avec chauffage de 150-200° C. Stéarates ou maléates métalliques (plomb, zinc, cadmium, étain, baryum), sels de calcium ou encore huiles époxydées (de soja souvent) sont les plus utilisés, dans des proportions inférieures à 3 % du poids de polymère. Mais certains n'empêchent pas la décoloration de la résine, et l'emploi d'antioxydants (polyphénols, polyamides aromatiques) est souvent nécessaire.

Des usines obtiennent également une meilleure stabilité des polymères à la chaleur par un procédé de surchloration des poudres ; sous l'action d'un courant de chlore et de rayons ultraviolets, un atome de chlore se substitue à un atome d'hydrogène jusqu'à un contenu maximal en chlore d'environ 70 %, de sorte que chaque atome de carbone possède une liaison avec un atome de chlore.

Alors qu'ils n'interviennent pas dans les PCV rigides, les plastifiants sont largement utilisés pour les polymères souples et semi-rigides dans une proportion de 10 à 100 % du poids de polymère.

Ces composés qui assouplissent les résines en affaiblissant par leur présence les liaisons entre les molécules de PCV, sont surtout des esters phtaliques (phtalates d'octyle, de nonyle...), adipiques, sébaciques (sébacate d'octyle), phosphoriques, citriques, des huiles époxydées, des polyesters ; du tricrésylphosphate a également été utilisé pour l'isolation des fils car il assurait une haute résistivité électrique.

Les plastisols sont dérivés de mélanges de polymères avec des plastifiants et des solvants.

Les autres adjuvants sont des colorants et pigments (sels minéraux ou organiques de métaux : cadmium, chrome, manganèse, fer), des charges (talcs, craie, silice), des lubrifiants (acides gras, huiles minérales) pour les procédés de calandrage et d'extrusion.

Les compounds sont réalisés dans certaines usines de polymérisation, mais, dans des ateliers à part, et, plus souvent, dans les usines de fabrication de produits finis où les résines subissent leur ultime transformation.

— Transformation et devenir des polymères :

Rendues malléables par chauffage, les résines sont mises en forme par façonnage mécanique.

Différents procédés, - calandrage, injection, extrusion, extrusion-soufflage, formage centrifuge ou par emboutissage -, permettent de fabriquer des produits qui sont fortement implantés dans notre environnement quotidien.

Ils trouvent, en effet, une application très large dans le bâtiment : tuyaux, conduites d'eau, gaines isolantes pour fils électriques, stores, vernis, cadres de fenêtres, revêtements muraux, imperméables, papiers peints, peintures, plastisols ; dans l'industrie électrique comme isolant ; dans l'industrie des transports : revêtements de cabines, de sièges, de sols.

Ils servent encore à des placages de meubles, fournissent mousses et tissus synthétiques pour fauteuils et lits.

Leur utilisation comme biens de consommation est en constante progression, ce, sous forme de disques, bandes magnétiques, colles, rubans adhésifs, tissus et vêtements imperméables, chaussures et jouets.

Cette implantation domestique s'est encore marquée par leur utilisation accrue dans les emballages alimentaires, sous forme, soit de vernis pour thermoscellages, soit de feuilles souples pour viandes et légumes, soit, également, de bouteilles pour vins, huiles, eaux minérales.

Il ne s'agit là que de quelques exemples ; les secteurs de recherches et les unités pilotes s'attachent toujours à trouver de meilleures qualités de polymères et de nouvelles techniques de mise en oeuvre pour élargir encore ce champ d'application.

Il reste à envisager quels sont, au cours de ces opérations successives, les produits auxquels sont exposés les travailleurs, et les facteurs qui conditionnent l'exposition professionnelle.

3 EXPOSITION PROFESSIONNELLE

3-1 Les substances en cause

Si les expérimentations animales (VIOLA, 1970, MALTONI, 1974) entreprises avec le CV. mettent en évidence l'effet cancérigène du monomère, elles ne permettent pas de l'incriminer comme agent causal des acroostéolyses.

Aussi, avons-nous essayé de rechercher à côté du CV. d'autres facteurs communs aux différentes usines où sont apparues des manifestations pathologiques.

Il n'est pas possible de faire état de toutes les substances rencontrées dans différentes usines de polymérisation ; le respect du secret de fabrication ne nous y autorise pas, et leur nombre, plus de 200, nous oblige à ne rapporter que les plus utilisés.

Le facteur étiologique ne doit pas être recherché parmi les adjuvants des compounds (plastifiants, stabilisants, colorants, pigments...), car ils ne sont pas utilisés dans les secteurs de synthèse et de polymérisation du CV. où les cas pathologiques ont été observés, exception faite pour les phtalates retrouvés dans cinq usines, mais pas dans une autre où s'est déclaré un angiosarcome.

De même, les monomères autres que le CV, servant à la formation des copolymères, doivent être mis hors de cause puisque des cas sont apparus dans des usines ne produisant que des homopolymères.

L'implication du procédé masse - (usine A) met hors de cause les émulsifiants (stéarates, laurates...), les colloïdes protecteurs (méthylcellulose, alcool vinylique, sulfate de baryum, hydroxyde d'alumine, phosphate tricalcique), certains initiateurs spécifiques (persulfates, alkylsulfates et alkylsulfonates), des solvants (acétone, cyclohexane, tétrahydrofuranne).

Les limiteurs de chaînes (toluène, trichloréthylène, dibutylpara-crésol) ne sont pas communs à toutes les usines ; par contre, les graisses époxydées et, notamment, l'huile de soja époxydée, utilisées au stade de la polymérisation pour leur effet lubrifiant et stabilisant, sont communes à cinq usines, mais inemployées dans une autre où est apparu un angiosarcome.

Parmi les nombreux catalyseurs peroxydiques, seul le peroxyde de lauroyle est retrouvé dans les quatre usines avec acroostéolyses. BENOIT l'avait signalé comme un agent étiologique éventuel avec le CV. Il est également utilisé depuis 10 ans dans une usine sans acroostéolyse ; par contre, il n'est pas commun à tous les cas d'angiosarcome.

En fait, ce peroxyde ne peut être incriminé, car il n'est pas volatil aux températures régnant dans les ateliers.

De plus, les décroûteurs et filtreurs atteints d'AOL ne courent pas de risque d'intoxication par cet initiateur, ni avant polymérisation, car ce sont d'autres ouvriers qui sont généralement chargés de l'introduire manuellement dans l'autoclave, ni après, car l'initiateur est considéré comme définitivement lié aux particules de PCV. (COOK et COLL., 1971).

Enfin, la publication d'un cas de troubles vasculaires apparus chez un laborantin exposé aux vapeurs de CV tend à faire incriminer le CV seul et à mettre hors de cause le peroxyde de lauroyle ainsi que les autres constituants des croûtes.

Ces croûtes avaient été suspectées car décroûteurs et filtreurs les manipulent.

Elles sont composées surtout de polymères ; il s'y trouve des résidus d'initiateurs, des traces de fer, parfois de mercure, mais elles comportent, dans des cavités, différents gaz dont certains se forment durant la polymérisation. CORDIER et COLL. (1966) y ont retrouvé CV, chlorure de méthyle, chlorure de vinylidène, acétaldéhyde, trichloréthane 1,1,1, perchloréthylène, dichloréthylène 1,2, bromure de vinyle, tétrachlorure de carbone ; d'autres gaz peuvent y être analysés, tous à des concentrations de quelques ppm seulement, sauf pour le CV qui en est le gaz dominant.

D'autres études ont été menées à la recherche d'un agent causal ; une fois connu le risque cancérigène dans ce secteur de l'industrie, les fabricants de PCV ont été suffisamment motivés pour essayer de cerner cette question de toxicologie. Des techniciens de plusieurs usines européennes, réunis à BRUXELLES en 1974 sous l'égide du CEFIC (Conseil Européen des Fédérations de l'Industrie Chimique), ont trouvé exclusivement comme produit commun à différentes sociétés européennes, le chlorure de vinyle.

Mais, nous l'avons vu, le monomère industriel comporte des impuretés (jusqu'à 3 % autrefois), et le faible pourcentage de pathologie apparue chez les travailleurs, a fait rechercher des facteurs particuliers : impuretés liées à un procédé de synthèse et éventuellement, des résidus de catalyseurs mercuriques utilisés dans la synthèse du CV à partir de l'acétylène.

Cette hypothèse a été avancée après que BENOIT ait publié, avec des réserves quant au diagnostic d'AOL - son cas n° 5 concernant un ouvrier d'entretien qui avait été exposé à du chlorure mercurique.

En fait, les impuretés sont très variées ; leur nature dépend du procédé de synthèse du CV. et des techniques d'épuration du CV. récupéré après polymérisation, et elles représentent, actuellement, moins de 0,1 % du poids de CV. ; ainsi, même pour le chlorure de méthyle, qui constitue l'impureté la plus fréquente et, généralement, la plus abondante avec une concentration de 100 ppm, il n'existera que des traces d'impuretés dans l'atmosphère de travail contaminée par quelques centaines de ppm. de CV.

Nous avons cependant, cherché à savoir si certaines manifestations n'apparaissaient qu'avec un certain type de fabrication du CV.

Si le 1er ouvrier français atteint d'angiosarcome (usine C; RAVIER et COLL., 1975) a été exposé au seul CV. ex-acétylène, le 2e (usine D; BONNETON et COLL., 1975), et le 3e (usine A; RETY et COLL., 1976) ont été exposés d'abord au CV. ex-acétylène, puis au CV. ex-éthylène, mais l'apparition plus tardive du CV. ex-éthylène et le temps de latence des angiosarcomes n'autorisent pas à écarter catégoriquement le CV. ex-éthylène ; de plus, en ce qui concerne les acroostéolyses, des cas sont apparus après exposition soit à du CV. ex-acétylène, soit à du CV. ex-éthylène exclusivement, soit encore après exposition cumulée à ces deux types de CV.

On peut donc retenir le CV. comme agent responsable sans considération de son mode de synthèse ; c'est le facteur de pollution des ateliers retrouvé dans toutes les usines, et à des concentrations très élevées dans le passé.

3-2 Les sources de pollution par le CV

Facteur commun d'exposition professionnelle, le CV. se retrouve tout au long de l'élaboration des résines, mais dans des proportions variables selon les stades de fabrication.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, la synthèse du monomère, réalisée de façon continue et en système fermé, n'occasionnait qu'une faible pollution des ateliers, et, les risques d'exposition des travailleurs au CV. ont été encore minimisés avec les installations modernes construites à ciel ouvert.

Il en va tout autrement des ateliers de polymérisation ; les opérations discontinues nécessitent une infrastructure et des interventions humaines bien plus importantes, et, par voie de conséquence, des ateliers fermés où les fuites entretiennent des concentrations élevées en CV.

La petite taille des anciens autoclaves (1 à 2 m³ au début) et leur nombre élevé multipliaient les risques de fuites de CV. sur les appareils eux-mêmes et sur les canalisations qui les desservaient, tant au niveau des vannes et des joints, qu'au niveau des garnitures des compresseurs ; ces pièces, se chiffrant par centaines dans certains ateliers, demandent donc à être remplacées

dès les premiers signes de détérioration, car chacune peut contribuer à une pollution certaine de l'atelier.

Un exemple significatif nous a été fourni par une fuite décelée au niveau du presse-étoupe de l'axe de l'agitateur d'un autoclave ; il s'agissait, pourtant, d'un appareil tout récent, de capacité volumineuse (45 m³), occupant seul un vaste atelier fermé. La fuite déterminait des concentrations de CV. de l'ordre de 1 000 ppm à proximité de l'axe, et une pollution de tout l'atelier de l'ordre de 30 ppm.

Ce cas illustre combien il est important de prendre en considération toutes les circonstances de fuites du monomère et de les rechercher de façon systématique en vue de les supprimer.

Une des principales causes d'exposition professionnelle tenait au nettoyage des réacteurs.

D'après le rapport du IARC en 1974, les croûtes de PCV. contiennent entre 3 et 5 % de CV. dont 30 à 50 % est libéré durant l'opération de décroûtage, et il a été calculé que, dans un réacteur de 15 m³ qui produit 4 à 5 tonnes de PCV, à chaque polymérisation, peut se former une croûte de 4 kg (0,3 mm d'épaisseur) contenant 3 à 5 % de CV, ce qui conduit à une concentration probable de CV. dans le réacteur, après une heure de nettoyage, d'environ 2 700 ppm, concentration qui peut être réduite, après 20 à 30 renouvellements d'air par heure, à 90 ppm.

En réalité, les croûtes peuvent être plus importantes, et même, nous avons pu récemment en observer de plusieurs centimètres d'épaisseur, retenant encore, dans leurs poches ou contre la paroi de l'autoclave, du CV. liquide.

La pollution considérable de l'appareil a été réduite progressivement par un assainissement préalable de l'appareil avant pénétration du décroûteur, puis l'utilisation d'un système de ventilation pendant le décroûtage.

Au début, l'air était souvent capté au sein de l'atelier et l'air pollué refoulé aussi à même l'atelier, ce, jusqu'en 1973 dans certains ateliers ; d'autres ateliers avaient déjà adopté des prises d'air à l'extérieur et couplé une aspiration qui refoulait l'air pollué en dehors de l'atelier, ce qui a contribué à réduire nettement sa pollution.

Malgré ce système, le décroûteur, très proche de la source de CV, inhale encore une quantité importante de gaz. Le gros progrès pour le décroûtage réside dans l'utilisation de têtes de lavage automatiques par jet d'eau sous pression.

Adoptée dans une usine française (C) dès 1963, puis dans 2 autres (F et D) en 1966 et 1967, cette technique a, dès le début, permis, sans le supprimer, de réduire le travail du décroûteur ; puis l'utilisation de jets

à pressions considérables (400 bars au lieu de 50 à 60) pendant un quart d'heure à une heure, a permis de décroûter certains appareils sans participation humaine, et l'on peut noter, aujourd'hui, qu'un atelier utilisant un procédé de polymérisation bien particulier (usine C) a pu effectuer depuis 1968 le nettoyage de certains appareils sans contribution humaine.

Néanmoins, cette technique n'a pas supplanté le décroûtage manuel dans tous les cas ; certains appareils n'avaient pas été construits avec la perspective d'un tel mode de décroûtage ; une usine (A) n'a pu s'en équiper qu'en 1975. Quoi qu'il en soit, cette technique permet de réduire valablement le temps de séjour des décroûteurs dans l'autoclave ; l'intervention de ces derniers peut être espacée de 5 à 6 polymérisations ou être indispensable après chaque opération, mais pour des séjours très courts, de 5 à 30 minutes, là où ils passaient de 1 à 3 heures autrefois.

Il est indéniable, de surcroît, que l'utilisation depuis 1975, par les décroûteurs, de masques à adduction d'air, aussi incommodes et contraignants qu'ils puissent être, assure aux travailleurs une protection efficace.

Le tableau n° 5 résume quelques-unes des multiples causes de pollution des ateliers de polymérisation et les améliorations qui y ont été apportées par les fabricants.

Les progrès ont été très nets depuis 1974, mais bien des transformations avaient été opérées plus tôt, sans que l'on puisse, cependant, citer de dates communes, car, tributaires des méthodes et installations en place, elles ont été très différentes d'une usine à l'autre.

Certains points mentionnés dans ce tableau méritent des précisions.

L'ignorance des risques toxiques, puis la rareté des cas d'AOL, n'ont apparemment conduit les techniciens qu'aux seules améliorations techniques dictées par les préoccupations d'un meilleur rendement industriel.

Cette méconnaissance n'incitait pas non plus les ouvriers à la prudence, comme le prouvent certaines anecdotes : il était fréquent, autrefois, de voir manipuler du CV. liquide dans des seaux, soit pour le récupérer au niveau des fuites, soit même pour maintenir les boissons au frais !

Les travailleurs évoluaient couramment dans des nappes de CV. telles que leur contact provoquait des sensations de froid dans les jambes, ou leur inhalation, des sensations vertigineuses les obligeant à sortir dans la cour de l'usine pour recouvrer leur état normal.

Même les dangers d'explosion, malgré des "flashes" (petite explosion en jargon technique) fréquents, ne semblaient pas inquiéter beaucoup à une époque où l'on fumait même dans certains ateliers.

Tout récemment, (comme déjà signalé), des décroûteurs travaillaient

dans les autoclaves, mains et torse nus, passant outre à d'autres mesures de protection telles le respect des temps d'assainissement ou l'utilisation des appareils de ventilation.

A côté des améliorations matérielles apportées par le remplacement plus fréquent de certaines pièces ou de nouveaux équipements, un grand progrès a été réalisé grâce aux mesures prises pour l'assainissement des polymères et des appareils.

La répétition des opérations de vide, l'utilisation de pompes à vide plus puissantes, et le réchauffement de l'appareil ont permis de réduire dans de grandes proportions les émanations de CV. à l'ouverture des autoclaves et à tous les stades ultérieurs de traitement des polymères où se produisait une désorption du CV. non polymérisé, piégé dans les macromolécules. Cette libération de gaz est favorisée, notamment, par le chauffage des poudres au cours des opérations de transformation, ce qui a fait reconsidérer une notion ancienne de l'innocuité du PCV, tenu longtemps pour un corps inerte et sans danger.

Toutes ces causes de fuites de CV. expliquent que les ateliers aient été hautement pollués, et certains postes de travail particulièrement exposés à ce gaz.

A/ CAUSES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU CV

Facteurs humains :

- Méconnaissance des risques, d'où absence de précautions :
- Malgré les risques d'explosion, utilisation de flammes,
- Manipulation du CV. dans des seaux utilisés parfois aussi pour la réfrigération des boissons,
- Exposition prolongée à des concentrations importantes de CV, (odeur, sensation d'ivresse, refroidissement par des nappes de CV),
- Absence de consignes ou non respect des consignes, temps d'assainissement des autoclaves écourté, arrêt de l'assainissement pendant le décroûtage, absence de vêtements de protection (veste, gants, chaussures).

Facteurs matériels :

- Autrefois, groupement d'unités de synthèse, polymérisation, séchage, tamisage, dans un même atelier fermé, totalité des interventions à même l'atelier,
- Absence de détection du CV. et de ventilation des ateliers,
- Réacteurs de petite capacité (là 40 m³), leur nombre élevé multiplie les risques de fuites au niveau des installations annexes qu'ils nécessitent :
 - Vannes et flexibles sur les conduites d'adduction ou de récupération du CV,
 - Filtres des conduites de CV. stockés dans l'atelier,
 - Joints de sécurité qui, autrefois, libéraient le CV. dans l'atelier même, en cas de surpression dans l'autoclave,
 - Presse-étoupes sur les axes des agitateurs,
 - Garnitures d'étanchéité des compresseurs et pompes à vide,
 - Filtres pour les polymères,
 - Réservoirs de vidange, de décantation...
- Fûts de récupération des croûtes laissés dans l'atelier,
- Rendement des opérations de polymérisation : 95 % autrefois, perte de 5% de CV. dans l'atmosphère, les croûtes, les polymères, l'es

B/ MESURES PREVENTIVES ADOPTEES

Facteurs humains :

- Information du personnel sur la toxicité du CV,
- Interdiction de fumer ou d'utiliser des appareils à flammes,
- Soustraction aux sources de CV,
- Respect des protocoles et des temps d'assainissement,
- Utilisation des moyens de protection : vêtements, gants, chaussures, masques,
- Respect des règles d'assainissement des appareils durant le nettoyage des autoclaves.

Facteurs matériels :

- Séparation des différentes unités, ateliers de synthèse à l'air libre,
- Salles de contrôle avec atmosphère pressurisée non polluée; surveillance des réactions en cabine; automatisation de certaines opérations réduisant l'exposition des conducteurs de polymérisation,
- Mise en place d'explosimètres et, récemment, d'appareils détecteurs de CV. sensibles à de faibles concentrations,
- Ventilation des ateliers par mise en route manuelle ou automatique, programmée en fonction des teneurs en CV,
- Réacteurs de grande capacité (plus de 40 m³), un seul par atelier, réduisant ainsi les installations annexes et les risques de fuites qu'elles représentent,
- Améliorations portant sur les installations annexes :
 - Suppression de vannes accessoires, adoption de modèles plus étanches, changement plus fréquent des vannes,
 - Eloignement de l'atelier des filtres pollués,
 - Conduites d'élimination du CV. hors de l'atelier en cas de rupture de joints de sécurité,
 - Adoption de modèles de presse-étoupe et de garnitures d'étanchéité plus fiables, et renouvellement plus fréquent, aspiration,
 - Installation des compresseurs et pompes à vide hors de l'atelier, ou construction de coffrages ventilés,
 - Filtres de polymères étanches et mécaniques (rotatifs),
 - Mise sous aspiration des réservoirs de vidange et décantation
- Elimination hors de l'atelier des fûts de croûtes,
- Amélioration du rendement : 98 % d'où perte : 2 % de CV.

Facteurs techniques :

- Procédé discontinu : fuites lors des différentes opérations,
- Dégazage : réacteurs dégazés autrefois dans l'atelier même, puis dans l'atmosphère ; non récupération du CV,
Dégazage insuffisant : CV. récupéré seulement par sa simple détente jusqu'à l'équilibre avec la pression atmosphérique,
Absence d'opération de vide dans l'appareil (jusqu'en 1973 dans certains ateliers d'où une importante persistance de CV piégé dans les polymères (jusqu'à 2 % dans les latex émulsion), et fuites dans les opérations ultérieures, notamment fuite de CV lors de l'ouverture du trou d'homme pour prélèvement des échantillons,
- Prise d'échantillon des polymères avant vidange : grosse fuite de CV à l'ouverture du trou-d'homme,
- Vidange : fuites de CV à plusieurs niveaux,
Maintien de l'ouverture du trou-d'homme pour permettre la vidange des polymères liquides par gravité (sauf pour le procédé masse), trou de vidange ouvert,
Ecoulement des polymères liquides sur des filtres non hermétiques avec intervention manuelle des filtreurs pour enlever les croûtes,
Parfois, débordement des polymères au niveau des filtres et des bacs de vidange, Bacs de vidange ouverts à même l'atelier.
- Assainissement des réacteurs pour le décroûtage
Simple aération de l'appareil dans l'atelier même, par ouverture du trou-d'homme et de la vanne de vidange, absence d'assainissement, pénétration des décroûteurs seulement après absence de détection olfactive de CV,
Absence ou arrêt de l'assainissement pendant le décroûtage en cas d'aspiration d'air prélevé à l'extérieur, en raison de courants d'air froid (l'hiver surtout),
Mauvais assainissement, captation de l'air à même l'atelier, donc déjà pollué, et refoulement de l'air vicié dans l'atelier.

B/ MESURES PREVENTIVES ADOPTÉES

Facteurs techniques :

- Essais de procédés continus,
- Dégazages plus poussés avec récupération du CV,
Utilisation de pompes à extraction plus puissantes (permettant une dépression de 600 bars dans les réacteurs),
Temps de dégazage prolongé (jusqu'à 2 h 30),
Répétition des opérations de dégazage après cassage du vide à l'azote,
Essais d'amélioration des techniques : réchauffage des polymères lors du dégazage, d'où diminution du CV. retenu dans les polymères,

- Dans certains ateliers, suppression de l'ouverture de l'autoclave, prise de l'échantillon ultérieurement, au tamisage,
- Vidange en système fermé,
Maintien du trou-d'homme fermé grâce à un dispositif d'écoulement spécial,
Conduites de vidange fermées. Filtres manuels fermés par couvercle, ou suppression des interventions manuelles par installation de filtres à dégagement automatique,
Fermeture des réservoirs de vidange, agitation des latex et mise sous aspiration pour récupérer le CV. dégagé, ou encore, installation des réservoirs de vidange en dehors de l'atelier.
- Meilleur assainissement
Prolongé, plus d'une heure,
Maintenu pendant le décroûtage,
Prise d'air hors de l'atelier,
Refoulement de l'air pollué hors de l'atelier.

Tableau n° 5 (suite)

A/ CAUSES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU CV

- Décroûtage :

Enrobage important, accidents de prise en bloc du contenu d'un réacteur,

Dégagement considérable de CV,

Décroûtage exclusivement manuel autrefois, jusqu'en 1975 dans certains ateliers, donc temps de séjour prolongé dans l'appareil (de 4 à 6 heures par jour),

Absence ou insuffisance de moyens de protection individuelle.

- Séchage, tamisage : dégagement du CV piégé dans les polymères.

- Moyens de détection insuffisants :

Nuls autrefois ou rudimentaires : recherche de l'odeur du CV,

Recherche des fuites au moyen de savons moussants, voire même, dans quelques cas anciens, à la flamme.

B/ MESURES PREVENTIVES ADOPTEES

- Décroûtage :

Diminution de l'importance des croûtes par différentes techniques propres à chaque usine (utilisation d'agitateurs à pales longitudinales), poursuite des recherches (essais d'huilage des parois...), Rinçage des parois par remplissage d'eau des appareils, Utilisation ou essais de moyens de nettoyage chimiques, Nettoyage exclusif à l'acétone et à l'eau de réacteurs de polymérisation en solution,

- Lavage à l'eau sous pression : têtes de lavage introduites par le trou-d'homme depuis 1963 dans certains ateliers; amélioration de la technique : allongement du support, plus grande mobilité de la tête de lavage pour couvrir toute la surface interne du réacteur, augmentation de la pression du jet d'eau (de 80 jusqu'à 400 bars), permettant, soit un décroûtage partiel de l'appareil limitant les interventions manuelles, soit un décroûtage complet évitant la descente d'hommes dans les appareils, ce, dans un certain nombre d'ateliers depuis 1970 et dans la plupart depuis 1975,

- Perfectionnement du système : fermeture étanche de la tête de lavage sur l'appareil, aspiration concomitante du CV. dégagé par les croûtes en vue de diminuer la pollution de l'atelier,

- Moyens de protection individuelle, vêtements, chaussures, gants, harnais de sécurité, et, depuis 1975, masque à adduction d'air pour toute pénétration nécessaire dans un autoclave,

- Libération moins importante de CV. du fait du meilleur dégazage des polymères, ventilation des ateliers.

- Moyens de détection du CV. très élaborés et très sensibles :

Recherches ponctuelles de 1967 à 1973,

Recherches périodiques et systématiques dès 1974,

Enregistrement sur appareils fonctionnant en continu depuis 1975, complétés par des recherches de fuites avec des appareils portables, alarmes sonores déclenchées à certains niveaux de pollution, Appareils monitoring individuels permettant d'évaluer le degré d'exposition des ouvriers.

3-3 Niveaux de pollution des ateliers par le CV

Concernant les décennies passées, les degrés d'exposition professionnelle restent difficiles à déterminer quantitativement, car aucun moyen de mesure précise n'a été utilisé régulièrement; la détection du CV se faisant habituellement par simple recherche d'une odeur ce qui impliquait une concentration de CV. obligatoirement supérieure à 400 ppm. Cette appréciation, très subjective et variable selon les sujets, permettait de savoir si un ouvrier pouvait pénétrer ou non dans un appareil. L'utilisation de solutions moussantes pour rechercher une fuite de CV. représentait également un moyen de détection rudimentaire ; quant aux explosimètres installés dans quelques ateliers, ils ne révélaient que des concentrations de CV. très élevées.

Cependant, quelques rares prélèvements, effectués dans des ampoules de verre et analysés en chromatographie gazeuse, ainsi que l'étude rétrospective des diverses sources de pollution, ont permis une estimation des concentrations atmosphériques en CV. dans les anciens ateliers de polymérisation.

Pour MAC KINNON (1974), les concentrations moyennes en T.W.A sont les suivantes (tableau n° 6) :

Tableau n° 6

Concentrations moyennes de CV dans les ateliers
de polymérisation, d'après MAC KINNON

1945 - 1955.....	1 000 ppm
1955 - 1960.....	400 - 500 ppm
1960 - 1970.....	300 - 400 ppm
mi - 1973.....	150 ppm
mi - 1974.....	50 ppm

Les ppm représentent ici des volumes de CV. par rapport aux volumes d'air.

Certains auteurs font état de moyennes inférieures, assez surprenantes, compte-tenu des conditions de travail de l'époque.

ANGHELESCU et COLL. (1969) les évaluent comme suit (tableau n° 7) :

Tableau n° 7
Concentrations moyennes de CV dans
certains ateliers selon ANGHELESCU et COLL.

	1965	1966	1967
Postes de polymérisation.....	68 ppm	52 ppm	216 ppm
Postes de centrifugation et séchage.....	42 ppm	51 ppm	144 ppm

Quant à FILATOVA et GRONBERG, en 1957, ils situent les concentrations de CV dans l'atelier entre 50 et 800 mg/m³ (20-312 ppm), et, au niveau des postes de travail, entre 100-800 mg/m³ (40-312 ppm), mais, avec des pics à 87.300 mg/m³, soit 34.000 ppm.

De telles concentrations avoisinent la limite inférieure de l'explosivité, mais elles n'étaient pas exceptionnelles comme en témoignent la survenue de nombreux "flashes", ou, encore la constation chez des ouvriers de cas de narcose.

- Dans les usines françaises, seules quelques mesures ont été effectuées avant 1970. En 1967, des teneurs de 1000 à 3000 ppm ont été trouvées près du trou-d'homme, lors de l'ouverture des autoclaves ; les teneurs dans l'atelier se situent en moyenne entre 300 et 400 ppm (usine E, mesures effectuées avec un appareil non sélectif). Dans une autre usine (B), la même année, des pics à 3.500 ppm ont été relevés à l'ouverture des autoclaves, à 2000 ppm près de certaines vannes, à 1.000 ppm près des pompes à vide.

Dès 1970, des mesures ont été entreprises plus facilement, par l'emploi de tubes Draeger, et, courant 1973 encore, des prélèvements faits au hasard dans les allées des ateliers, et à hauteur des voies respiratoires, retrouvaient des valeurs moyennes de 150 à 200 ppm, et des pics de 1.000 à 1.500 ppm ; mais des concentrations bien supérieures pouvaient apparaître à l'occasion de fuites accidentelles.

Les prélèvements effectués dans l'usine (D) entre 1968 et 1974, ont donné les résultats suivants en ppm (en volume/volume), tableau n° 8:

Tableau n° 8

Concentrations de CV mesurées dans l'usine (D)

Année	Atelier de polymérisation		Autoclave
	Teneurs moyennes	Pics occasionnels	
1.968-1970	300-400	1.500	Jusqu'à 3.000
1972	200-250	1.500	200-3.000
1973	150-200	1.500	200-3.000
Début 1974	100-150	1.000	100-3.000
Mars 1975	20- 30	300	

Une fois connus les risques cancérogènes, les efforts entrepris pour réduire les fuites de CV, ont permis une diminution spectaculaire des taux de CV durant la seule année 1974. Les résultats obtenus sont très différents d'une usine à l'autre, voire même d'un atelier à un autre dans une même usine (A) comme le montre le tableau n° 9.

Tableau n° 9

Concentrations de CV mesurées dans l'usine (A)

Atelier (Installations anciennes)	Moyennes mensuelles des teneurs de CV en ppm Année 1975 (Valeurs maximales relevées)		
	Février	Juillet	Septembre
Polymérisation unité 1.....	45	16 (200)	10 (37)
Polymérisation unité 2.....	47	46 (350)	15 (46)
Polymérisation unité 3.....	35	18 (150)	4 (7)
Tamisage unité 1.....	33	9 (40)	3 (6)
Tamisage unité 2.....	20	15 (90)	7 (14)
Tamisage unité 3.....	33	14 (75)	3,5 (6)
Ensachage.....	13	6	3 (6)

L'établissement de valeurs moyennes permet de juger de la progression :

Juin 1974 : 90 ppm
 Octobre 1974 : 70 ppm
 Janvier 1975 : 45 ppm
 Juin 1975 : 20 ppm

Il s'agit là de résultats obtenus dans des installations anciennes, et bien que les teneurs de CV. soient plus de 10 fois inférieures entre 1973 et 1975, des fabricants ont affiché un pessimisme, car la progression enregistrée grâce à l'ensemble des améliorations techniques, a semblé atteindre un palier courant 1975 ; or, les nouvelles normes américaines imposaient aux USA. des valeurs MAC (Maximal Admissible Concentration) de 1 ppm. pour 8 heures de travail, et des valeurs pics de 5 ppm pour une durée de travail d'un quart d'heure.

Le cap des 20 ppm semblait difficile à franchir dans de vieux ateliers, et certaines usines s'étaient même fixées pour fin 1975 l'objectif 25 ppm. Toutefois, l'utilisation d'appareils enregistreurs automatiques en continu, et, en cas de concentrations élevées de CV, la recherche des fuites à l'aide d'un appareil portatif, ont permis de réduire encore sensiblement le niveau d'exposition, en facilitant la découverte des fuites.

Dans d'autres ateliers, les résultats enregistrés dès 1974 ont été bien plus satisfaisants, comme le montre la progression suivante obtenue entre septembre 1974 et janvier 1975 dans l'usine (C), (tableau n° 10):

Tableau n° 10

Concentrations moyennes de CV (en ppm) mesurées dans l'usine (C)

Atelier		Septembre 1974	Janvier 1975
Polymérisation unité 1		16 (4-350)	9 (3-21)
Polymérisation unité 2		15 (4- 37)	7 (2-21)
Polymérisation unité 3		20 (4- 72)	10 (2-82)
Séchage		15 (4- 53)	7 (2-11)
Ensachage	unité 1	12 (4- 70)	8 (2-34)
Ensachage	unité 2	6 (2- 13)	3 (2- 7)

Dans une autre usine (D), les concentrations moyennes relevées en juin 1975, témoignent de l'abaissement de la pollution déjà obtenue à cette époque ; atelier pilote : 5,01 ppm ; liquéfaction : 5,57 ppm ; polymérisation : atelier 1 : 6,92 ppm, atelier 2 : 5,99 ppm ; séchage : 5 ppm ; dépotage : 5,05 ppm.

Les résultats en 1975 apparaissent donc très variables selon les usines. Ils dépendent bien sûr des améliorations techniques qui ont pu être apportées, et celles-ci posent beaucoup plus de problèmes dans les ateliers anciens. Mais les chiffres rapportés plus haut sont aussi difficilement comparables, car ils ont été obtenus à partir de mesures ponctuelles, ne reflétant que la pollution d'un point donné de l'atelier, à un moment donné, et ne rendent compte qu'approximativement de l'exposition réelle d'un ouvrier durant toute sa journée de travail. Même si les valeurs moyennes ont été obtenues en 1975 à partir d'un nombre croissant de prélèvements, ceux-ci n'ont pas toujours été faits dans les mêmes conditions: en ce qui concerne les installations anciennes, ils ont été effectués avec le souci de rechercher plutôt les niveaux élevés de CV à quelque moment ou quelque'endroit que ce soit, alors qu'ils ont été faits selon un protocole précis, comportant une périodicité horaire et des points de prélèvements donnés, dans les autres usines, autorisant une comparaison dans le temps, de la pollution de l'atelier.

Cette technique de mesure systématique a été entièrement automatisée grâce à l'installation d'appareils à chromatographie gazeuse.

Le premier a été installé dans une usine française (E), au printemps 1975 ; le caractère très fiable des mesures, la fréquence des enregistrements (toutes les deux minutes), la possibilité de surveiller régulièrement (toutes les deux minutes) dix points de l'atelier assurent une connaissance beaucoup plus précise du niveau permanent de pollution de l'atelier, la détection et la suppression rapides de sources de CV.

Les enregistrements obtenus en juin 1975 dans cette usine rendent compte d'un progrès considérable dans l'assainissement de l'atelier de polymérisation par rapport aux années antérieures ; de rares pics montent jusqu'à 20 ou 30 ppm, exceptionnellement à 200 ppm qui ne se retrouvent plus 20 minutes après.

La plupart se situent entre 1 et 7 ppm ; la moyenne est de 5 ppm. Dès lors, les valeurs M.A.C. américaines ne paraissent plus impossibles à atteindre, du moins dans les ateliers de construction récente.

3-4 Importance de l'exposition professionnelle au CV aux différents postes de travail :

Les ateliers de synthèse du CV étaient généralement fermés ; malgré le procédé de fabrication qui se fait théoriquement en continu dans un système fermé, les fuites étaient possibles et, parfois, très importantes, comme en témoigne l'explosion survenue en 1970 dans un atelier de l'usine B.

Pour les fabricants de monomère, l'exposition moyenne pondérée dans le temps peut être estimée à des valeurs situées entre 250 et 50 ppm dans de vieux ateliers ; par contre, les unités de synthèse modernes, apparues dès 1966, sont à ciel ouvert ; les concentrations atmosphériques en CV sont minimales (0,1 à 5 ppm), et les ouvriers ne sont astreints qu'à de rares interventions, la surveillance des opérations s'effectuant en salle de contrôle, si bien que, depuis plusieurs années, les unités de synthèse ne font plus partie des zones hautement exposées au CV.

Pour les conducteurs d'autoclaves, l'exposition au CV peut être évaluée d'après les niveaux de pollution générale des ateliers de polymérisation rapportée précédemment.

Avant 1962, dans certaines usines (B, D, E), les ouvriers étaient polyvalents et assuraient la préparation complète des autoclaves, y compris le décroûtage ; le personnel a fait ensuite l'objet d'une spécialisation lorsque les réactions sont devenues plus complexes, et c'est aux conducteurs qu'ont été confiées les responsabilités de mener à bien les polymérisations ; ils s'assurent de la propreté des réacteurs, s'occupent de la charge de l'appareil en adjuvants, eau, monomères, et surveillent les réactions de polymérisation qu'ils doivent contrôler ; ils vérifient ensuite la qualité des polymères et supervisent les opérations de dégazage et d'assainissement. Leur exposition majeure au CV survenait au moment de la prise d'échantillons de polymère, puisque, à l'ouverture du trou-d'homme, apparaissaient des concentrations de CV de 2 000 à 3 000 ppm. Néanmoins, ces interventions étaient brèves, et leur exposition a été considérablement réduite par l'installation de salles de contrôle à atmosphère pressurisée, d'où ils peuvent commander et surveiller à distance, la plupart des opérations.

Ces salles isolées ont été installées à des dates diverses et certains vieux ateliers n'en étaient pas pourvus en 1976 ; on a pu y détecter de petites concentrations de CV de 2 à 20 ppm parfois, soit par suite d'une mauvaise isolation avec l'atelier, soit du fait que la prise d'air "neuf" était proche de zones de refoulement de l'air pollué de l'atelier.

Signalons toutefois, que, dans la zone de polymérisation, la pollution extérieure reste minime. En 1974, des prélèvements ont montré, dans la cour de l'usine (A), à 5 mètres des ateliers, des concentrations habituelles inférieures à 1 ppm (les valeurs maximales trouvées occasionnellement étaient de 2 à 3 ppm) ; en dehors de l'usine, dans un rayon de 500 mètres, quelques prélèvements ont permis de détecter un taux de 0,1 ppm, mais, le plus souvent, aucune présence de CV, n'a été décelée avec une sensibilité pour la méthode d'analyse de 0,01 ppm ; pourtant, selon une estimation donnée en mai 1974 par l'Agence pour la Protection de l'Environnement (Environmental Protection Agency) des USA, la quantité de CV. dispersée dans l'atmosphère, par les usines de synthèse et de polymérisation, atteignait 90 millions de kg par an.

Les décroûteurs d'autoclaves sont parmi les travailleurs les plus exposés au CV. Outre la pollution habituelle de l'atelier, ils subissent une exposition considérable durant les opérations de nettoyage des réacteurs.

Pour gratter la pellicule de croûtes adhérant aux parois, ils doivent pénétrer dans l'appareil par le trou-d'homme étroit et utiliser une raclette.

L'encroûtage, autrefois, était important, et, malgré un volume inférieur, des autoclaves, les "nettoyeurs" restaient souvent longtemps dans les appareils.

L'enquête menée auprès des sujets atteints d'acroostéolyse permet d'évaluer l'importance de l'exposition dans les appareils.

En 1959, temps moyen de décroûtage pour un appareil de 8 m³ : une heure et demie ; durée moyenne passée dans les appareils au cours du poste : cinq heures, exceptionnellement huit heures en cas d'incident de réaction ; travail effectué dans une ambiance chaude, sans moyens de protection, mains et torse nus ; ventilation préalable minimum environ un quart d'heure ; seul critère de pénétration dans l'appareil : absence d'odeur au moment de la descente ; pas de ventilation pendant l'intervention ; odeur de CV. perçue lors du décollement des croûtes ; sensations vertigineuses, céphalées pulsatiles, acouphènes survenant fréquemment obligeant à quitter temporairement l'atelier.

En 1972, temps de décroûtage pour un appareil de 30 m³ : trois quarts d'heure à une heure et demie ; durée moyenne dans les autoclaves par poste de travail : quatre heures. Travail exécuté après un temps d'assainissement prolongé (une heure), avec une ventilation pendant l'intervention, le travailleur étant muni de gants en cuir ou en PCV. Odeurs et symptômes en cours de travail, rares.

Jusqu'en 1974, l'assainissement de l'appareil pendant le décroûtage n'était pas prévu dans tous les ateliers et, nous l'avons déjà dit, certains décroûteurs coupaient la ventilation pour éviter les courants d'air ; et, même

dans les cas où un assainissement était bien réalisé, la pollution de l'appareil restait souvent importante. En effet, la libération de CV. après l'extraction de quelques croûtes seulement est telle que, après cinq minutes de nettoyage, la concentration de CV. peut atteindre déjà 1 000 ppm dans un appareil parfaitement assaini au départ. Des mesures entreprises en 1967, dans trois usines (B, D, E), ont montré fréquemment des niveaux de 2 000 à 3 000 ppm de CV. dans l'atmosphère de l'autoclave pendant qu'opérait le décroûteur.

Ces valeurs élevées persistaient longtemps à cette époque ; en 1973, les teneurs oscillaient entre 100 et 3 000 ppm; mais de tels pics étaient plus rares et momentanés. Un assainissement efficace avec adduction d'air extérieur permettait de maintenir dans certains appareils des teneurs de 100 à 200 ppm.

Ces chiffres font apparaître que les décroûteurs étaient soumis pendant une partie de leur poste à une exposition au moins égale à celle des conducteurs d'autoclaves, et, durant 50 % du poste environ, à des pics de CV dix fois plus importants que pour les autres travailleurs de la polymérisation, ce qui explique que les effets pathologiques se retrouvent surtout dans cette catégorie de travailleurs.

Les réactions de polymérisation ne permettant pas de cesser le travail à heures fixes, tous les emplois se tiennent selon des horaires postés (4 h - 12 h ; 12 h - 20 h ; 20 h - 4 h) ; en outre, la dépense physique exigée par le décroûtage dans une atmosphère chaude accélère le rythme respiratoire et provoque une absorption accrue de CV. par inhalation.

Cette tâche ne demandant pas de qualification particulière, le poste de décroûteur constituait généralement la première affectation des nouveaux embauchés.

Après quelques années, ils pouvaient devenir conducteurs d'autoclaves, mais, certains décroûteurs ont occupé ce poste hautement exposé pendant plus de vingt ans. Un meilleur assainissement a, heureusement, permis de réduire leur exposition depuis quelques années. Et surtout, l'implantation progressive du nettoyage hydraulique permet d'espérer la disparition prochaine de ce poste, mais, actuellement, pour les cas où les interventions sont encore indispensables dans certains appareils, la durée reste limitée et l'exposition vient d'être supprimée grâce à l'utilisation de masques respiratoires à adduction d'air.

- Les vidangeurs-filtreurs représentent une autre catégorie de travailleurs très exposés.

Pour les polymères en phase liquide (émulsion, suspension, solution), la vidange des autoclaves se faisait par gravité ; le trou-d'homme étant ouvert, les polymères s'écoulaient depuis la vanne de vidange dans un filtre ou "panier",

qui était un simple tamis fixe, avant de passer dans le réservoir de vidange.

Afin d'éviter que le filtre ne soit obstrué par des blocs de PCV, le filtreur devait retirer les croûtes au fur et à mesure, en plongeant ses mains dans le polymère liquide. Or, il opérait autrefois à mains nues. Outre ce contact cutané, il inhalait des quantités considérables de CV ; le latex émulsion contenait encore en 1973 entre 0,6 et 2 % de CV non polymérisé (usine B), qui commençait à se libérer largement lors de l'écoulement des polymères, souvent encore chauds au moment de la vidange.

Les analyses d'atmosphère entreprises à ce poste en 1967 ont montré des concentrations habituelles de CV de 2 000 à 3 000 ppm (usine E). Il s'agit donc d'un poste au moins autant exposé au CV que celui de décroûteur.

Pratiquement, dans certains ateliers, les fonctions étaient cumulées, un même travailleur effectuait alternativement les opérations de décroûtage et de vidange : cas d'AOL n° 9-10-11-12-13-14 dans notre étude ; ces deux derniers ouvriers ont travaillé après 1967, donc, à des concentrations de CV, mesurées, supérieures à 2 000 ppm ; un autre ouvrier (cas 5), en 1959, se souvient avoir ressenti beaucoup plus fréquemment l'odeur du CV ou des symptômes (céphalées, acouphènes, vertiges) à la vidange qu'au décroûtage.

La polyvalence des fonctions n'a pas fait retenir ce poste comme responsable des acrosyndromes ; les publications ont présenté l'AOL comme une affection propre aux décroûteurs.

Cette considération doit être révisée puisque, pour plusieurs patients, l'activité de vidangeur-filtreur était partagée avec celle de décroûteur, et, pour un patient (cas 7), elle représentait l'activité exclusive, cet ouvrier n'ayant pas effectué de décroûtage d'autoclaves.

Cette notion est d'importance puisqu'elle permet de réfuter l'hypothèse des facteurs mécaniques comme cause essentielle des acrosyndromes observés chez les décroûteurs ; le facteur commun aux décroûteurs, aux conducteurs et aux vidangeurs-filtreurs, est l'exposition majeure au CV gazeux, tant par les teneurs moyennes constantes dans les ateliers - (supérieures à 200 ppm dans tous les cas), que par les pics élevés, de l'ordre de 2 à 3 000 ppm, auxquels leurs fonctions les soumettaient jusqu'à la moitié de leur temps de travail.

Comme pour le décroûtage, ce poste a bénéficié d'importantes améliorations techniques ; la vidange se déroule maintenant en système fermé, évitant les émanations gazeuses ; les filtres, à décolmatage automatique, ne nécessitent plus qu'un rapide nettoyage en fin de vidange ; les ouvriers, chargés de surveiller ces opérations simplifiées, sont polyvalents et ne sont plus soumis qu'à l'exposition générale de l'atelier. Début 1975, des

teneurs de 10 ppm ont été trouvées là où elles s'élevaient à 3 000 ppm en 1967.

Aux stades qui suivent la polymérisation, la pollution des ateliers tient à la désorption du CV non polymérisé piégé dans les polymères ; or, leur contenu en CV restait élevé avant que les dégazages ne soient très poussés, surtout à partir de 1974.

La désorption du CV résiduel est conditionnée par plusieurs facteurs ; elle est plus rapide pour les grains de petite taille, très poreux, elle se poursuit progressivement dans le temps ; ainsi, un polymère à 1 600 ppm de CV ne contient plus que 570 ppm après quelques jours de stockage, puis, une fois exposé à l'air libre : 210 ppm, au bout d'un jour, 50 ppm au bout de 5 jours, 10 ppm au bout de 8 jours ; elle est favorisée aussi par le réchauffement du polymère : après 5 minutes de traitement sous vide, et à 120° C, d'un polymère contenant 6 000 ppm de CV, il ne persiste que 40 ppm de CV dans le compound et 35 ppm dans les parois d'une bouteille.

Les teneurs sont très variables selon les procédés et même selon les qualités des poudres pour un même procédé. Quelques chiffres relevés rendent compte de la pollution propre des polymères ; en 1960, des poudres vendues pour transformation contenaient habituellement 5.000 ppm de CV (en poids/poids : mg/kg) ; en 1970, 2 à 3.000 ppm ; en 1973, 1.000 ppm ; en 1975, entre 1 et 100 ppm selon les qualités de poudre.

En 1976, les poudres de PCV quittent les usines de polymérisation avec des teneurs généralement inférieures à 5 ppm, ce qui minimise aussi les risques chez les transformateurs et chez les utilisateurs de produits finis.

Les latex ex-émulsion contenaient une grosse proportion de CV résiduel (0,6 à 2 % en 1973) ; par contre, les poudres conservaient une teneur inférieure à celles issues des autres procédés grâce au procédé de séchage spécial par atomisation ; sous l'action de courants d'air chauds, le polymère se sépare rapidement de l'eau et du monomère "piégé". Dans les ateliers de séchage, les teneurs atmosphériques de CV ont pu s'élever à 50 ppm en 1970 ; elles restaient inférieures à 10 ppm en moyenne et descendent à moins de 5 ppm en 1976.

- Les tamiseurs : ils sont chargés de la surveillance des opérations de tamisage, du remplacement des toiles de tamis et des filtres ; ils sont exposés, d'une part, à un empoussiérage important par les poudres de PCV, d'autre part, à des émanations de CV, favorisées par l'agitation des poudres.

Dans certains ateliers, les teneurs en CV étaient encore au début 1975 de 20 à 30 ppm, puis de 10 à 15 ppm en juillet 1975 ; elles ont été abaissées à moins de 10 ppm dès la fin 1976.

- Les ensacheurs : Ils ont bénéficié très nettement de la réduction du CV dans les poudres. Les taux de pollution des ateliers d'ensachage, qui se situaient encore, au milieu 1974, entre 6 et 15 ppm, avec quelques pics de 80 ppm, oscillaient un an plus tard entre 1 et 6 ppm.

- Aux stades ultérieurs de la transformation, la désorption du CV, soulève le problème du risque pour les fabricants de produits finis ; l'importance de la désorption dépend là encore du type de polymère et des procédés de transformation mis en oeuvre.

La préparation de compounds réalisée dans des mélangeurs à haute température réduit à des traces le contenu en CV de ces compounds ; par contre, ce procédé, réalisé à chaud avec des mélangeurs ouverts, est susceptible de contaminer l'atmosphère à 100 ppm ; en pratique, l'utilisation d'un système fermé avec aspiration des vapeurs à l'extérieur, permet de maintenir des teneurs en CV inférieures à 10 ppm à proximité des appareils.

A une époque récente, les croûtes étaient utilisées elles-aussi, pour la fabrication de produits grossiers ; la transformation de croûtes, contenant jusqu'à 20 000 ppm, a pu occasionner chez les transformateurs des concentrations atmosphériques de l'ordre de 150 ppm maximum à la source. Toutefois, les polymères récents, bien dégazés, conduisent à des expositions minimales. Des mesures effectuées chez les fabricants ont montré des concentrations pouvant s'élever en 1974 jusqu'à 10 ppm près des machines (extrudeuses, calandrees), en 1975, des concentrations oscillant entre 1 à 6 ppm, alors que le reste de l'atelier ne recelait que des traces inférieures à 0,01 ppm.

- 4 RISQUES DE CONTAMINATION EXTRAPROFESSIONNELLE

En corollaire à l'exposition professionnelle, la connaissance de la pathologie cancéreuse a fait naître des inquiétudes pour les utilisateurs notamment, en raison de l'emploi du PCV pour l'emballage de denrées alimentaires. D'après le rapport du IARC/ 1974, page 16. La rétention du CV dans les produits manufacturés se chiffrait comme suit :

- films flexibles, généralement moins de 1 ppm, souvent moins de 0,2 ppm,
- films rigides, généralement moins de 10 ppm, souvent moins de 1 ppm,
- bouteilles, généralement moins de 100 ppm, souvent moins de 30 ppm.

Or, le monomère est capable de migrer dans certains aliments.

D'après des informations parues aux USA au printemps 1973, il aurait été retrouvé 20 ppm de CV. dans du Whisky contenu dans des bouteilles en PCV, ce qui a conduit la Food and Drug Administration (FDA) à proposer l'interdiction des bouteilles en PCV pour l'emballage des boissons alcoolisées.

D'autres analyses montrent des valeurs bien inférieures ; d'après des études allemandes, de l'eau et de l'huile de cuisine, conservées 10 jours à 40° C dans des bouteilles en PCV, contenaient environ 0,2 ppm et 1 ppm de CV respectivement. Pour la plupart des aliments emballés dans du PCV, les teneurs en CV. étaient inférieures à 1 ppm, c'est-à-dire 1 mg de CV par kg d'aliment. (VC/PCV Massnahmen zum Gesundheitschutz, 1974, page 21).

D'après le rapport du IARC (1974, page 16), après plus de trois ans de stockage dans des bouteilles en PCV. miniatures, gin et Whisky contenaient respectivement 0,5 et 0,6 ppm de CV.

L'absorption humaine moyenne de CV. à partir de quelques aliments serait inférieure à 100 microgrammes par personne et par jour. Ce risque a, lui aussi, été diminué grâce à la réduction du CV. dans les poudres de PCV.

Il s'agit donc de quantités infimes par rapport à celles absorbées quotidiennement par les ouvriers travaillant dans la chimie du CV, que ce soit au niveau de la transformation des polymères, de la synthèse ou au niveau de la polymérisation, où s'est surtout manifestée l'action toxique du CV.

CHAPITRE - IV -

TOXICITE EXPERIMENTALE DU CHLORURE DE VINYLE

IV - TOXICITE EXPERIMENTALE DU CHLORURE DE VINYLE

1 - Toxicité aiguë

Les premières études sur la toxicité aiguë du C.V. ont été entreprises dès 1930, presque simultanément avec les débuts de la polymérisation industrielle, par PATTY et coll. (1930), puis PEOPLES et LEAKE (1933).

Les effets observés pour différentes concentrations de C.V. sur plusieurs espèces animales sont résumés dans le tableau n° 11.

Les études font avant tout ressortir l'action du C.V. sur le système nerveux central; mais il est à noter que les effets narcotiques disparaissent rapidement après cessation de l'exposition. PATTY et coll. (1930) considèrent le C.V. comme moins toxique que le chloroforme et proposent de l'utiliser comme anesthésique en pratique chirurgicale.

SCHAUMANN (1934) étudie la distribution du C.V. chez le chat exposé à des concentrations de 250.000 p.p.m.; il se répartit pour 15 % dans le plasma et pour 85 % dans les hématies; 10 minutes après la fin de l'exposition, sa concentration dans le sang diminue de 80 %; pour cet auteur, la toxicité du C.V. pour le myocarde apparaît nettement inférieure à celle de l'éther. LEHMAN et FLURY (1943) confirment que le C.V. est rapidement éliminé de l'organisme, et, pour eux, les animaux soumis à des narcoses répétées ne présentent pas de lésions organiques appréciables.

Par contre, d'autres auteurs mettent en évidence une action du C.V. sur le myocarde. Après VON OETTINGEN (1933), OSTER et coll. (1947) observent que l'usage du C.V. comme anesthésique à des concentrations de 100.000 p.p.m. provoque chez le chien de sévères troubles du rythme cardiaque, avec tachycardie suivie de bradycardie, arythmie, bloc auriculoventriculaire, extrasystoles ventriculaires, inversion de l'onde T et surélévation du segment ST. Cette augmentation de l'excitabilité du myocarde est encore confirmée chez le chien par CARR et coll. (1949); elle fait définitivement renoncer à l'idée d'utiliser le C.V. comme anesthésique.

A la différence de PEOPLES et LEAKE (1933), plusieurs auteurs relèvent également des lésions anatomiques après une intoxication aiguë chez des cobayes morts après une exposition de 10 à 20 minutes à des concentrations comprises entre 200.000 et 400.000 p.p.m.; PATTY et coll. (1930) découvrent

Tableau n°11 - Toxicité aiguë du chlorure de vinyle d'après les expérimentations sur l'animal.

Espèce animale	Concentration de C.V. en p.p.m	Durée de l'exposition	Effets observés	Auteurs
Cobayes	400.000	10-20 minutes	Mort	PATTY et coll. (1930)
Cobayes	400.000	30 minutes	Narcose- Mort de 2 cobayes sur 5.	MASTROMATTEO et coll.(1960)
Cobayes, souris, rats	300.000	30 minutes	Narcose profonde. Mort des rats et des souris	MASTROMATTEO et coll.(1960)
Souris	250.000	10 minutes	Mort	PEOPLES et LEAKE (1933)
Cobayes, souris, rats	200.000	30 minutes	Narcose profonde	MASTROMATTEO et coll.(1960)
Chiens; lapins	170.000	1 minute	Narcose	PEOPLES et LEAKE (1933)
Rats	150.000	5 minutes	Narcose	LESTER et coll. (1961)
		42 minutes	Mort d'1 des 2 rats par œdème du poulmon	" "
Souris	85.125.000	10 minutes	Légère action anesthésique	PEOPLES et LEAKE (1933)
Rats	100.000	2 heures	Abolition du réflexe cornéen	LESTER et coll. (1961)
Cobayes	100.000	1 heure	Narcose	PATTY et coll. (1930)
Cobayes, souris, rats	100.000	30 minutes	Narcose	MASTROMATTEO et coll. (1960)
Chiens	100.000	?	Narcose. Arythmie cardiaque	OSTER et coll. (1947)
Rats	70.000	2 heures	Troubles de l'équilibre	LESTER et coll. (1961)
Cobayes	50.000	2 minutes	Ataxie motrice	PATTY et coll. (1930)
"	25.000	90 minutes	Narcose	" "
"	15.000	1 heure	Pas de trouble appréciable	" "
"	5.000	8 heures	" " " "	" "

des signes de congestion et d'oedème pulmonaire, et une hyperhémie du foie et des reins. Chez des cobayes, des rats et des souris, soumis 30 minutes à des concentrations de plus de 100.000 p.p.m., MASTROMATTEO et coll. (1960) observent chez les animaux survivant 2 semaines après l'exposition, une congestion pulmonaire, et chez les animaux morts, une congestion rénale, une congestion hépatique, - et aussi une discrète infiltration stéatosique chez un cobaye mort après l'exposition -, un oedème et un engorgement vasculaire avec des hémorragies, au niveau des poumons. LESTER et coll. (1963) retrouvent une congestion et un oedème pulmonaire chez des rats exposés à 150.000 p.p.m., mais pas d'altération macroscopique pour des concentrations inférieures.

Plus récemment, PRODAN et coll. (1975) ont précisé cette toxicité aiguë en soumettant des souris, des rats, des cobayes et des lapins à un large éventail de concentrations de C.V. pendant 2 heures. Pour les souris, la DL 100 (Dose Léthale) est de 150.000 p.p.m., pour les rats : 210.000 p.p.m.; pour les cobayes et les lapins 280.000 p.p.m. Les symptômes habituellement observés apparaissent dans l'ordre suivant : hypersécrétion salivaire et lacrymale, excitation neuromusculaire avec contractions musculaires et convulsions tonico-cloniques, tachypnée, puis un stade de narcose, bradypnée, suivie d'une respiration de type Cheynes - Stokes, et insuffisance respiratoire, accompagnées de troubles circulatoires : congestion des conjonctives et cyanose, et mort dans un contexte de convulsions généralisées et d'insuffisance respiratoire. L'autopsie révèle une congestion générale de tous les organes internes : poumons, foie, reins, cerveau et rate, et chez quelques animaux, un oedème pulmonaire.

L'action hépatotoxique du C.V. a été étudiée par JAEGER et coll. (1974), puis REYNOLDS et coll. (1975) qui ont recherché chez des rats exposés à différentes concentrations, les modifications des transaminases, alanine alpha-cétoglutarique, et des sorbitol déshydrogénases, comme témoins d'éventuelles lésions hépatiques. Une exposition unique pendant 6 heures à 5000 et 50.000 p.p.m. de C.V. n'entraîne pas d'élévation de l'activité de ces enzymes, alors que pour une concentration de 100.000 p.p.m. se manifeste une légère augmentation de ces deux paramètres et qu'il apparaît une vacuolisation hépatocellulaire centrolobulaire. Par contre, lorsque les animaux ont reçu préalablement, pendant 7 jours, un prétraitement au phénobarbital, - qui augmente le contenu en cytochrome P 450, un des composants du système microsomal des oxydases à fonction mixte -, l'exposition à une concentration de 50.000 p.p.m. de C.V. suffit à déterminer une élévation de ces deux enzymes, et provoque une nécrose focale du parenchyme et une vacuolisation marquée des hépatocytes centrolobulaires, 24 heures après la fin de l'exposition; ces lésions correspondent

en microscopie électronique à une dilatation vacuolaire extrême du réticulum endoplasmique granuleux et à une coalescence du réticulum endoplasmique lisse en discrets agrégats de tubules lisses, soulignés par des foyers d'opacité électronique marquée. Toutefois, même après un prétraitement au phénobarbital, lorsque les rats sont exposés non plus seulement 6 heures, mais 5 jours de suite, il n'apparaît plus en fin d'expérience d'élévation sérique des enzymes, ni d'aspect de nécrose ou de vacuolisation hépatocytaire. Ainsi, pour ces auteurs, une exposition initiale au C.V. paraît protéger contre une lésion hépatocellulaire que risquerait de provoquer une exposition répétée d'au moins 5 jours, et ceci pourrait tenir au fait qu'une exposition initiale importante altère une voie d'activation du C.V., en inhibant les enzymes du système des oxydases à fonction mixte qui semblent impliquées dans son activation métabolique en hépatotoxines.

En réalité, l'action hépatotoxique du C.V. est beaucoup plus nette dans les cas d'intoxication chronique.

2 - Toxicité chronique

Pendant 30 ans, les expérimentations ont porté uniquement sur la toxicité aiguë du C.V.; elles n'ont fait que confirmer les effets des hautes concentrations observés fréquemment chez les travailleurs exposés. Les risques liés à des expositions longues et répétées, notamment à de faibles concentrations, sont restés longtemps méconnus.

- Mais, en 1961, TORKELOSON et coll. en étudiant l'action de différentes concentrations de C.V. pendant plusieurs mois sur diverses espèces animales, observent des atteintes pulmonaires, hépatiques et rénales :

- soumis à des concentrations de 500 p.p.m., 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 mois et demi, les rats présentent une augmentation significative du poids du foie avec dégénérescence granuleuse centrolobulaire, et des altérations rénales interstitielles et tubulaires.

- à 200 p.p.m., 7 heures par jour, 138 à 144 fois en 204 jours: augmentation du poids du foie des rats, mais sans altérations microscopiques. Pas d'altération chez les cobayes et les chiens. Mais les lapins présentent une dégénérescence hépatique granuleuse centrolobulaire, associée à une nécrose et une vacuolisation chez les mâles, et à une nécrose avec infiltration cellulaire périportale chez les femelles.

- à 200 p.p.m., 4 heures par jour, ou 2 heures, ou 1 heure ou une demi-heure par jour, pendant 6 mois, les rats ne présentent qu'une augmentation du poids du foie.

- à 100 p.p.m., 7 heures par jour, 138 à 144 fois en 204 jours, ou encore 4 heures, 2 heures, 1 heure ou une demi-heure par jour pendant 6 mois : légère augmentation du poids du foie chez les rats, alors que les chiens, les lapins et les cobayes tolèrent ces expositions sans présenter de troubles.

- à 50 p.p.m., 7 heures par jour, 130 fois en 189 jours : pas de modification de poids, ni d'altération histologique dans les 4 espèces animales.

Dans aucune des expériences, l'aspect général, la croissance et la mortalité des animaux ne paraissent modifiés. Les contrôles de l'urée, des transaminases, des phosphatases alcalines et des constantes urinaires, restent normaux. Mais puisque des concentrations de 200 p.p.m. entraînent des altérations histologiques du foie chez le lapin et que des concentrations de 200 et 100 p.p.m. provoquent une augmentation du poids du foie chez les rats, TORKELSON et coll. proposent d'abaisser les M.A.C. qui étaient alors de 500 p.p.m. aux U.S.A., à 100 p.p.m. comme valeur plafond, et à 50 p.p.m. comme moyenne d'exposition intégrée par rapport au temps.

- A la suite de ces résultats, LESTER et coll. (1963) entreprennent de nouvelles études sur des rats en utilisant des concentrations de C.V. très élevées.

- à 100.000 p.p.m., 8 heures par jour, pendant 2 jours; puis à 80.000 p.p.m., 8 heures par jour, pendant 13 jours : les rats présentent une narcose, 10 sur les 18 meurent au cours de l'expérimentation; après une perte de poids initiale, la croissance se fait normalement. Histologiquement, il existe:

- au niveau pulmonaire : une pneumonie nécrosante aiguë en foyers, des exsudats pleuraux fibrineux, un oedème pulmonaire, des infiltrats alvéolaires à cellules mononucléées, et une métaplasie avoisinant les foyers pneumoniques.

- au niveau du foie : des kystes parasitaires (chez 1/3 des 18 animaux), une hypertrophie hépatocytaire, des vacuoles intracellulaires, fines, ou parfois irrégulières et larges, une compression des sinusoides.

- au niveau de la rate : une importante congestion, une hyperplasie considérable des centres germinatifs lymphoïdes et de leur périphérie, envahissant la plupart de l'interstitium.

- à 50.000 p.p.m., 8 heures par jour, pendant 19 jours (10 rats) : instabilité des pattes postérieures, disparaissant au bout de 4 à 5 jours; perte de poids initiale, puis croissance normale à partir du 4ème jour. Augmentation de poids du foie; transaminases normales; mêmes altérations histopathologiques du foie que précédemment, et discrète stéatose, mais pas de différence avec les animaux de contrôle pour la rate et les reins.

- à 20.000 p.p.m., 8 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 3 mois (30 rats) : augmentation du poids du foie, diminution de celui de la rate. Même type de lésions hépatiques que précédemment, mais moins marquées; pas d'altération significative de la rate et des reins.

Ces auteurs retiennent comme action toxique du C.V.:

aux concentrations de 50.000 et 20.000 p.p.m., une augmentation du poids du foie, et une diminution du nombre de globules blancs (associée cependant à une augmentation des lymphocytes)

à 20.000 p.p.m., un abaissement du poids de la rate, et

à 50.000 p.p.m., une augmentation du nombre des globules rouges.

Mais ils considèrent que les altérations morphologiques du foie n'ont pas de signification pathologique, et qu'il n'existe pas d'altérations morphologiques évidentes des poumons, des reins et de la rate; ils n'observent pas de trouble de la croissance corporelle, ni de modification de l'hémoglobine, de l'hématocrite ou du temps de prothrombine. Et contrairement à TORKELOSON et coll.(1961), ils concluent que la M.A.C. de 500 p.p.m., (1/40è de la concentration maximale testée dans leur étude) semble offrir une marge de sécurité satisfaisante pour l'exposition humaine; dès lors, cette valeur M.A.C. restera encore en vigueur pendant 10 ans. Il faudra attendre les travaux de VIOLA en 1970, pour que les expérimentations sur l'animal fassent soupçonner le C.V. comme responsable d'un risque professionnel possible à long terme, au moins du point de vue tumoral, car des acroostéolyses ont été révélées entre-temps par des observations cliniques.

- En 1972, BASALAEV et coll. observent chez des lapins et des rats exposés durant 6 mois à des concentrations de 11,7 à 156 p.p.m., des troubles cardiovasculaires, des modifications de l'activité bioélectrique de l'hypothalamus, une augmentation du taux sanguin d'adrénaline, ainsi que des altérations morphologiques du squelette et une ostéoporose diffuse.

- En 1975, PRODAN et coll., ont étudié, sur des groupes de 10 cobayes, les effets provoqués par l'exposition à des concentrations de 100.000 ppm. de C.V., 2 heures par jour pendant trois mois, comparativement aux effets provoqués par les mêmes expositions pendant un mois, deux mois et trois mois, mais chez des cobayes qui recevaient : durant quatre vingt dix jours 10 mg de vitamine C par jour. Il n'existe pas de modifications hématologiques importantes, mais la croissance est nettement ralentie chez les cobayes exposés au C.V. et ne recevant pas de vitamine C. Le poids des reins et des surrénales est significativement plus élevé chez tous les animaux exposés au C.V., mais aussi chez des animaux témoins qui ont seulement reçu de la vitamine C sans être exposés au C.V.- Histologiquement, les animaux soumis au C.V., sans administration de vitamine C, présentent d'importantes LÉSIONS du FOIE : des altérations hépatocellulaires dans tout le lobule, mais plus marquées dans la région centrolobulaire, avec des noyaux hypochromiques et pycnotiques, un cytoplasme basophile, une granulovacuolisation du cytoplasme et des nécroses hépatocellulaires. Il existe aussi une PROLIFÉRATION FIBROBLASTIQUE et KUPFFERIEUNE, dont le point de départ se situe dans l'ESPACE PORTE, et qui progresse vers le centre du lobule en disloquant les travées de remak; chez les animaux qui ont reçu de la vitamine C, les lésions sont moins étendues, et ceux qui n'ont été exposés qu'un mois au C.V. présentent des cellules régénératives actives du type ALBOT. Les colorations spéciales font apparaître de faibles quantités d'A.D.N. nucléaire et d'A.R.N. cytoplasmique, ainsi qu'une diminution de l'accumulation de glycogène, principalement dans les zones centrolobulaires. Les reins présentent des lésions modérées des glomérules, mais des lésions marquées des tubules avec un aspect de tubulonéphrite. Il existe dans la rate une importante réaction cellulaire, réduisant considérablement la pulpe rouge. Les poumons sont le siège d'une FIBROSE marquée; la coloration par le P.A.S.- HOTKIS-Mac Manus montre une augmentation significative des MUCOPOLYSACCHARIDES dans les membranes alvéolaires. Toutes ces lésions sont beaucoup moins marquées chez les animaux qui ont reçu de la vitamine C ; celle-ci semble réduire la gravité des lésions provoquées par le C.V.. De plus, l'interruption de l'exposition après de courtes périodes est suivie d'un effet régénérateur, dénotant un certain degré de réversibilité des lésions hépatorénales.

Ces différentes expérimentations, conduites sur des périodes n'excédant pas six mois, ne permettent pas de découvrir une réponse cancérogène à l'exposition au C.V.; ceci tient au fait que les tumeurs n'apparaissent habituellement qu'après de nombreux mois d'exposition ou de latence, et c'est grâce à des études menées sur douze mois que VIOLA et son équipe ont pu mettre en évidence le pouvoir cancérogène du C.V.

- 3 - Effets à long terme - pouvoir cancérogène et
mutagène du C.V.

-3.1. Les travaux de VIOLA et coll.

En vue de reproduire expérimentalement des lésions d'AOL, découvertes initialement chez des travailleurs belges de la société SOLVAY (CORDIER et coll., 1966), VIOLA, médecin de la filiale italienne de cette société, entreprend à Rosignano-Solvay une étude sur la toxicité à long terme du C.V., en exposant vingt-cinq rats WISTAR à 30.000 ppm de C.V. pendant douze mois à raison de quatre heures par jour, cinq jours par semaine. Mis à part une légère somnolence, les animaux paraissent bien supporter ce traitement; ils montrent un développement corporel et un comportement normaux jusqu'au dixième mois où quelques-uns commencent à présenter une diminution de poids, d'agressivité, de réaction aux stimuli externes, et souvent des troubles de l'équilibre. Treize d'entre eux meurent de complications cardiorespiratoires, deux d'hémopéritoine. Six présentent des altérations histopathologiques du squelette, et la plupart une atteinte du cerveau, de la thyroïde, des reins et du foie:

- Le Foie est souvent augmenté de volume, parfois subictérique, avec une surface lisse et une consistance plus molle qu'à la normale. L'examen histologique révèle des signes d'hépatite interstitielle diffuse:

- altérations des hépatocytes allant de la dégénérescence du cytoplasme à la nécrose avec polymorphisme du cytoplasme et du noyau, et quelquefois noyaux géants et doubles, en association avec la présence de cellules arrondies de type lymphocytaire ou plasmocytaire.
- prolifération et hypertrophie des cellules de KUPFFER.
- ELARGISSEMENT des ESPACES PORTES, infiltrés par des cellules rondes et polynucléées, éosinophiles et polymorphes.
- comblement des capillaires portes, des sinusoides et des veines centrolobulaires par de nombreux foyers de "nécrose partielle", souvent associés à une stéatose diffuse, et, dans certains cas, à une réaction fibro-scléreuse intense le long des zones de dégénérescence.

- Les reins paraissent peu altérés, bien qu'ils aient montré des signes de tubulonéphrite, parfois accompagnée de néphrite interstitielle chronique.

- La thyroïde est souvent le siège d'un goître colloïde, et d'une hypertrophie des cellules parafolliculaires.

- Le cerveau présente des lésions dégénératives diffuses de la substance blanche et de la substance grise; la couche externe des grains est souvent réduite. Des neurones sont hypercolorés et atrophiques. Il existe au niveau de la substance blanche des zones de gliose réactionnelle intense, constituée d'astrocytes protoplasmiques et fibrillaires, et parfois des aspects de neuronophagie.

- Le cervelet montre des signes d'atrophie de la couche des grains, et, par endroits, une dégénérescence intense des cellules de PURKINJE.

- Les petits vaisseaux artériels montrent des signes de fibrose endothéliale avec épaissement et dissociation de la membrane élastique, souvent accompagnée d'une dégénérescence hyaline partielle et d'une homogénéisation des parois, et d'une prolifération de l'endothélium; certains vaisseaux apparaissent complètement obstrués par une prolifération du tissu conjonctif, affectant une disposition en bulbe d'oignon.

- La peau des pattes présente des zones d'hyperkératose épaississant l'épiderme, de vacuolisation et de dégénérescence de la couche basale, de disparition des annexes cutanées. Un oedème existe presque constamment dans les couches sous-épidermiques. Les tissus conjonctifs sont le siège d'une dissociation des faisceaux collagènes, d'une diminution et d'une fragmentation du reticulum élastique.

- Les petits filets nerveux sont souvent entourés et envahis par des processus fibreux.

- Les petits os du métatarse présentent une prolifération périostée faite de matériel cartilagineux. Il existe aussi des zones de métaplasie chondroïde dans des zones d'os compact; les éléments cartilagineux y sont groupés autour d'un noyau osseux central, comme dans les processus d'ostéochondromatose. Dans les petits os, la métaplasie chondroïde est souvent très étendue, et les os semblent imprégnés d'une substance mucoïde altérant la disposition caractéristique du tissu osseux.

Ces résultats publiés en 1970 (MED.LAVORO, 1970,61,3,174-180) démontrent expérimentalement un effet du C.V. sur le système vasculaire et la peau, comparable à celui qui est observé dans les acrosyndromes. MAIS, les RADIOGRAPHIES des PATTES N'ONT PAS PERMIS de RETROUVER des IMAGES d'ACROOSTEOLYSE chez ces RATS.

En 1971, VIOLA et coll. complètent ces premières observations en précisant que le foie est le siège d'une hépatite chronique sévère, les poumons le siège d'une " pneumonie interstitielle " tandis que la plèvre et le péricarde présentent une inflammation diffuse de nature fibreuse. Mais surtout, leurs études ont permis de découvrir un EFFET CANCEROGENE DU C.V.; ces résultats ont été présentés par VIOLA au Xème Congrès International sur le Cancer à HOUSTON en mai 1970, puis publiés en 1971 (CANCER RESEARCH, 1971,31,516-522). Sur 26 rats, ils mettent en évidence cinq fois des ostéochondromes du métatarse et du métacarpe, et des tumeurs bénignes et malignes de la peau et des poumons : 14 fois un carcinome épidermoïde cutané, 2 fois un carcinome muco-épidermoïde cutané et une fois un papillome, développés, après dix mois d'exposition à 30.000 p.p.m., dans la région para-auriculaire à proximité des glandes sous-maxillaires et des parotides; au niveau du tractus respiratoire : 4 fois un adénocarcinome, une fois un adénoacanthome, et une fois un carcinome épidermoïde.

Par contre, aucun des 25 rats de contrôle ne présente de lésion parenchymateuse comparable, ni de tumeur.

-3.2. Les expérimentations de MALTONI et coll.

A l'Institut de Cancérologie de BOLOGNE, MALTONI et coll. qui étudiaient les effets de différents toxiques industriels sur l'épithélium des voies respiratoires par examen cytologique des crachats, relevaient en 1970, chez des travailleurs exposés au C.V., une augmentation significative d'altérations cellulaires de l'épithélium bronchique consistant en métaplasie squameuse et dysplasie squameuse.

Aussitôt après le Congrès de HOUSTON, en 1970, ils prennent contact avec VIOLA qui met à leur disposition des lames sur lesquelles il a observé les tumeurs induites expérimentalement par le C.V.. MALTONI et coll. interprètent les tumeurs cutanées comme des carcinomes développés à partir des glandes de ZYMBAL (glandes sébacées du conduit auditif externe, qui répondent à de nombreux carcinogènes chimiques: 2- acétylaminofluorène, benzidine, hydrocarbures polycycliques, aminostilbène, uréthane ...); quant aux tumeurs pulmonaires, ils les considèrent comme des métastases des tumeurs des glandes de ZYMBAL (MALTONI et LEFEMINE, 1974, 1975).

Des implants sous-cutanés d'éponges en P.C.V. étaient connus pour entraîner chez des rats des sarcomes au lieu d'implantation (ROE et coll. 1967), mais c'est la première fois que le C.V. monomère était incriminé dans la genèse de tumeurs malignes.

Afin de préciser ce risque cancérogène, MALTONI et coll. entreprennent dès juillet 1971 un vaste programme d'expérimentations, étalé sur plusieurs années, grâce à l'appui financier de quatre Sociétés Chimiques européennes : MONTEDISON (Italie); I.C.I. (Grande-Bretagne); SOLVAY (Belgique) et RHONE-PROGIL (France) (Groupe Européen de Coopération pour l'Etude des Effets Biologiques du C.V.). Il importait, en effet, de savoir si le C.V. pouvait provoquer des tumeurs à basses concentrations pour évaluer le risque professionnel des travailleurs. Plusieurs voies d'administration sont étudiées : injections péritonéales et sous-cutanées, passage transplantaire, ingestion, et surtout inhalation, pour des concentrations de C.V. variant de 30.000 à 1 p.p.m., durant des périodes de 5 à 52 semaines, avec des expositions soit continues, soit intermittentes. Les animaux utilisés sont surtout des rats Sprague-Dawley, mais aussi des rats Wistar, des souris de souche suisse et des hamsters golden, des deux sexes et de différents âges (adultes, nouveaux-nés, embryons). Tous les animaux sont gardés en observation jusqu'à leur mort spontanée, à la suite de quoi sont réalisés pour chacun une autopsie complète et des examens histologiques systématiques des glandes de Zymbal, de la graisse interscapulaire, des glandes salivaires, de la langue, des poumons, du foie, des reins, de la rate, de l'estomac, de différents segments de l'intestin, de la vessie, du cerveau, des os des pattes, et d'autres organes présentant des lésions macroscopiques. Les animaux exposés à de hautes doses (30.000 et 10.000 p.p.m.) et ceux qui présentent des tumeurs, sont examinés radiologiquement.

Les premiers résultats non seulement confirment l'apparition fréquente de carcinomes de la glande de Zymbal, comme dans l'expérimentation de VIOLA, mais font découvrir aussi la survenue de nombreux autres types tumoraux, et principalement, chez les rats, des NEPHROBLASTOMES et des ANGIOSARCOMES hépatiques ou extrahépatiques. Dès l'automne 1972, ces résultats préliminaires sont communiqués périodiquement aux sociétés européennes qui soutiennent ces recherches, ainsi qu'à d'autres organismes intéressés, comme la " Manufacturing Chemists Association (M.C.A.) " aux U.S.A., ce qui déclenchera des enquêtes épidémiologiques et aboutira en janvier 1974 à la première publication par la société B.F. Goodrich (Louisville, Kentucky) de cas d'angiosarcomes du foie survenus chez trois de ses employés.

La première expérimentation qui a été terminée, 135 semaines après son début, est celle où ont été exposés des rats Sprague-Dawley durant 52 semaines, quatre heures par jour, cinq jours par semaine à des concentrations de C.V. allant de 10.000 à 50 ppm.; ainsi qu'à 2.500 ppm d'acétate de vinyle (expérimentation BT'1). Les résultats en sont reproduits au tableau n°12.

L'importance des travaux de MALTONI et coll. ne permet pas de rapporter ici leurs résultats en détail; nous nous en tiendrons à leurs principales constatations.

TABLEAU N° 12

EXPERIMENTATION "PRINCEPS" (PTI) de MALTONI et COLL;

sur des RATS SPRAGUE-DAWLEY exposés 4 heures par jour, 5 jours par semaines pendant 52 semaines
(Résultats à la fin de l'expérimentation, soit 135 semaines après le début en juillet 1971)

Groupes et traitements (Concentrations en ppm)	Animaux : Rats Sprague- Dawley		ANIMAUX PRESENTANT DES TUMEURS														Total/E	
			Carcinomes de la glande de Zymbal/b			Néphro- blastomes/c			Angiosarcomes				Angiomes sous- cutanés	Carci- nomes cutanés	Hépa- tomes	Névro- blasto- mes		Autres types et 2 ou sites/e
	Nombre	%	Temps de latence (sem.)	Nombre	%	Temps de latence (sem.)	Foie/d		Temps de latence (sem.)	Autres sites								
							Nombre	%			Nombre	%						
		Total	corrigé /a															
CV : 10 000	69	61	16	26	50	5	8	59	9	15	64	3/g	4	3	1	7	7/h	38
6 000	72	60	7	12	62	4	7	65	13	22	70	3/i	3	1	1	3	8/j	31
2 500	74	59	2	3	33	6	10	74	13	22	78	3/k	3	1	2	5	4/l	32
500	67	59	4	7	79	4	7	83	7	12	81	2/m	1	1	3	-	4/n	22
250	67	59	-	-	-	6	10	80	4	7	79	2/o	-	4	-	-	3/p	16
50	64	59	-	-	-	1	2	135	1	2	135	1/q	1	1	-	-	9/r	10
Acetate de vinyle 2 500	96	49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rats non traités	68	58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10 ^s	6
TOTAL	577	464	29	-	-	26	-	-	47	-	-	14	12	11	7	15	45	155

- ^a : nombre d'animaux survivant après 26 semaines, quand la première tumeur (un carcinome de la glande de Zymbal) a été observé. Les pourcentages sont rapportés au nombre corrigé.
- ^b : métastases aux poumons.
- ^c : métastases au foie, aux poumons, à la rate, au cerveau.
- ^d : métastases aux poumons.
- ^e : plusieurs cas de fibroadénomes du sein, de tumeurs des glandes surrénales et de l'hypophyse (en général des adénomes) n'ont pas été pris en considération, car leur distribution est comparable dans les différents groupes.
- ^f : plusieurs animaux présentent deux ou plusieurs tumeurs.
- ^g : un angiosarcome des lèvres, un angiosarcome du nez, un angiosarcome intra-abdominal (près du foie)
- ^h : deux adénomes de la glande de Zymbal; trois carcinomes mammaires; un neurinome, un cystadénocarcinome ovarien.
- ⁱ : un angiosarcome dans un angiome fibrosant sous-cutané; un angiosarcome ossifiant para-auriculaire; un angiosarcome intra-abdominal (près du foie)
- ^j : quatre adénomes de la glande de Zymbal; un adénocarcinome des glandes salivaires; deux angiomes hépatiques et un péritonéal.
- ^k : deux angiosarcomes intra-abdominaux (un près de la rate, un près d'un ovaire), un angiosarcome ossifiant du cou.
- ^l : un adénome de la glande de Zymbal; un carcinome mammaire, deux épendymomes.
- ^m : un angiosarcome pulmonaire, un angiosarcome de l'uterus.
- ⁿ : un carcinome mammaire, deux lymphomes, un fibrosarcome pulmonaire.
- ^o : un angiosarcome intra-abdominal (près de la rate), un angiosarcome ossifiant intrathoracique.
- ^p : un adénome de la glande de Zymbal; un carcinome mammaire; un lymphome.
- ^q : un angiosarcome diffus intra-abdominal.
- ^r : trois adénomes de la glande de Zymbal; deux carcinomes mammaires, un angiopéricytome sous-cutané; trois adénocarcinomes utérins (dont un à composante sarcomateuse).
- ^s : un acanthome de la glande de Zymbal; un fibrosarcome sous-cutané; deux fibroangiomes péritoneaux; deux adénocarcinomes utérins (dont un à composante sarcomateuse), un léiomyosarcome utérin; un fibrosarcome ovarien; un rhabdomyosarcome pulmonaire; un lymphome.

- IL N'A PAS ETE OBSERVE DE LESIONS D'ACROOSTEOLYSE chez les animaux soumis à différentes concentrations de C.V., durant les quatre premières années d'expérimentation.

- Le C.V. induit des tumeurs dans les trois espèces animales étudiées, mais avec quelques variantes d'une espèce à l'autre. Par inhalation, il provoque principalement; - chez le rat: carcinomes de la glande de Zymbal, néphroblastomes, angiosarcomes et angiomes du foie et d'autres sites, carcinomes cutanés, hépatomes et neuroblastomes, ou encore, carcinomes mammaires et adénocarcinomes des glandes salivaires; - chez la souris: adénomes pulmonaires (souvent multicentriques et en cours de transformation maligne), carcinomes mammaires d'un type particulier (adénocarcinomes avec souvent présence de zones de métaplasie squameuse), angiosarcomes et angiomes du foie et d'autres localisations, et épithéliomas cutanés; - chez le hamster: angiosarcomes hépatiques, trichoepithéliomas cutanés, lymphomes. Les angiosarcomes du foie apparaissent dans les trois espèces.

- Il paraît cependant exister une réponse néoplasique différente chez les rats de souches différentes: les rats Wistar semblent plus résistants que les rats Sprague-Dawley.

- Le C.V. a une action cancérogène chez le rat et la souris à des concentrations de 50 ppm.

Mais la réponse tumorale, en ce qui concerne les angiosarcomes et les néphroblastomes apparus chez les rats, paraît être en relation directe avec la concentration de C.V. et la durée d'exposition au C.V.

- La survenue d'angiosarcomes sous-cutanés et de carcinomes de la glande de Zymbal chez des descendants de rats femelles exposés quatre heures par jour pendant sept jours (du douzième au dix-neuvième jours de la gestation) à 10.000 et 6.000 ppm. semble indiquer un passage et un effet transplacentaire du C.V. (expérimentation B.T.5)

- Des tumeurs de type différent peuvent être associées chez un même animal.

- Les carcinomes de la glande de Zymbal sont parfois bilatéraux, ils peuvent reproduire la structure de la glande normale ou présenter des différenciations squameuses, glandulaires, massives, anaplasiques, et polymorphes, dont plusieurs types peuvent être associés dans une même tumeur. Des métastases sont trouvées dans les poumons.

- Les carcinomes cutanés chez les rats semblent souvent développés à partir des glandes sebacées.

- Les hépatomes observés chez les rats sont habituellement bien différenciés, des métastases sont observées dans les poumons. Il existe aussi en dehors des cas d'hépatomes, une activation des hépatocytes dans différentes zones du foie.

- LES ANGIOSARCOMES et les ANGIOMES peuvent être de localisations multiples chez un même animal. Au niveau du foie, ils sont souvent multicentriques. Les angiosarcomes hépatiques et extrahépatiques sont plus ou moins différenciés; ils sont morphologiquement semblables chez les rats, les souris et les hamsters, et ils donnent fréquemment des métastases, qui, pour les angiosarcomes du foie, sont le plus souvent de siège pulmonaire.

- DES ECTASIES VASCULAIRES, une HYPERPLASIE ENDOTHELIALE, associées ou non à des ATYPIES CELLULAIRES, sont souvent observées dans le foie et dans d'autres ORGANES et tissus chez des animaux traités, qu'ils soient porteurs ou non d'angiosarcomes ou d'angiomes de même localisation, ou à distance. Le C.V. doit être considéré comme exerçant un EFFET SYSTEMATIQUE sur les VAISSEAUX SANGUINS ou les ENDOTHELIUMS.

- La prolifération angioblastique, les angiomes et les angiosarcomes du foie, ou d'autres localisations, peuvent être associés ou non à une prolifération FIBREUSE. Il semble exister des différences en fonction de l'importance de l'exposition: des angiosarcomes et une fibrose minime sont plus volontiers observés chez des animaux exposés à de fortes concentrations de C.V., alors que les angiosarcomes paraissent survenir dans des zones d'"angiofibrose" chez les animaux exposés à des concentrations basses, "comme si l'angiofibrose était une sorte de stade de transition conduisant à la tumeur maligne" (MALTONI, ANN.N.Y. ACAD.SCI., 246, p.221).

- D'après les observations histologiques, la séquence des modifications locales dans la genèse des tumeurs vasculaires malignes semble se faire dans l'ordre suivant: HYPERPLASIE ENDOTHELIALE, ANGIOMES, puis ANGIOMES et ATYPIES (dysplasies) de CELLULES ENDOTHELIALES HYPERPLASIEES, et enfin ANGIOSARCOMES.

- Une prolifération fibroangioblastique conduisant à une fibrose est fréquemment observée dans la rate des rats et souris traités.

- Au cours de ces expérimentations, l'acétate de vinyle ne se montre pas cancérogène aux concentrations de 2.500 ppm.

Ces résultats sont d'autant plus significatifs que les angiosarcomes du foie, les néphroblastomes et les neuroblastomes ne surviennent pas spontanément chez les rats. Pour MALTONI et LEFEMINE, c'est la première fois que des néphroblastomes et des neuroblastomes sont reproduits expérimentalement; mais des angiosarcomes ont été induits expérimentalement:

- a) chez des rats, par la diéthylnitrosamine; - b) chez des souris, par le o - aminoazotoluène, le p - diméthylaminobenzène -1- azo-2- naphthalène, l'uréthane, la diéthylnitrosamine et la diméthylhydrazine;-C) chez des cobayes, par le thorotrast.

D'autres études ont confirmé l'action cancérigène du C.V. et notamment l'induction d'angiosarcomes du foie chez l'animal.

.3.3. Confirmation par d'autres expérimentations de l'action cancérigène et mutagène du C.V.

- 3.3.1. Les expérimentations conduites par "INDUSTRIAL BIO-TESTS LABORATORIES " (NORTHBROOK, ILLINOIS)

Ces études ont été entreprises en septembre 1973, à la demande de compagnies chimiques américaines, et menées sur des souris, des rats et des cobayes. Après seulement 8 mois d'exposition, le nombre de tumeurs relevées sur des groupes de 50 souris de souche suisse, exposées sept heures par jour, cinq jours par semaine, se répartit comme suit:

- dans le groupe exposé à 50 ppm. : deux angiosarcomes du foie, deux adénomes pulmonaires, deux adénocarcinomes mammaires, responsables de métastases pulmonaires.

- dans le groupe exposé à 200 ppm., onze angiosarcomes du foie, douze adénomes pulmonaires, trois adénocarcinomes mammaires dont un avec métastases pulmonaires.

- dans le groupe exposé à 2.500 ppm., vingt-huit angiosarcomes du foie, vingt-huit adénomes pulmonaires, six adénocarcinomes mammaires dont un avec métastases pulmonaires.

Ces résultats préliminaires, rapportés par KEPLINGER et coll. (1975) confirment bien les observations de MALTONI et coll; notamment en ce qui concerne la responsabilité du C.V. dans l'induction d'angiosarcomes hépatiques pour des concentrations de 50 ppm., qui en milieu industriel étaient largement dépassées jusqu'à cette époque.

.3.3.2.- L'action mutagène du C.V.

Dès la connaissance des effets cancérigènes du C.V., la question s'est posée de savoir si le C.V. avait également un pouvoir mutagène comme d'autres agents chimiques cancérigènes. Après RANNUG et coll. (1974), MALAVEILLE, BARTSCH, MONTESANO et coll. du C.I.R.C. de Lyon ont mis en évidence en 1975, son activité mutagène sur des Salmonellas Typhimurium, mais celle-ci ne se manifeste qu'après transformation du C.V. en un métabolite actif, sous l'action d'une oxydase microsomale de foie humain, notamment. En raison de la relation qui apparaît entre la transformation métabolique du C.V. et les effets mutagènes, ces expérimentations seront étudiées au chapitre concernant le métabolisme.

CHAPITRE V

TOXICITE du CHLORURE
de VINYLE chez L'HOMME

I- TOXICITE AIGUE

1.1) Action Locale :

A l'état liquide, le C.V. a une action irritante pour la peau et les muqueuses ; les projections occasionnent au niveau oculaire, conjonctivite et kératite ; et au niveau cutané, érythème ou phlyctènes, qui nécessitent immédiatement un lavage abondant à l'eau, puis, s'il y a lieu un examen oculaire par un ophtalmologiste, et des soins locaux comme pour toute brûlure.

1.2) Action par inhalation

En milieu industriel, les contacts avec le C.V. liquide ne sont qu'accidentels, il est plus fréquent d'observer des manifestations dues à l'inhalation des vapeurs de CV. De par leur exposition à des concentrations élevées, ce sont surtout les décroûteurs et les vidangeurs-filtreurs qui ont permis de connaître cette action aiguë. Les symptômes subjectifs, les plus courants sont : des céphalées, parfois pulsatiles, des acouphènes, des troubles visuels, des nausées, et souvent une sensation d'ébriété avec vertiges, désorientation ou obnubilation, ou encore une sensation de faiblesse générale, ce qui a fait redouter à certains travailleurs de ne pouvoir quitter à temps la zone polluée; il a été signalé également une sensation de froid, ou inversement de chaleur dans les membres inférieurs, voire, dans tout le corps, et des fourmillements dans les mains et les pieds.

Il y a une dizaine d'années, ces symptômes se rencontraient fréquemment, jusqu'à plusieurs fois par jour, chez une même personne, les travailleurs les connaissaient bien et savaient qu'il leur fallait vite sortir dans la cour de l'usine pour les voir disparaître en quelques minutes ; mais dans des cas d'expositions répétées, céphalées, nausées, somnolence, ou asthénie ont pu persister un ou deux jours.

En réalité, ces effets dépendent des quantités de CV. inhalées, donc à la fois des concentrations de CV. dans l'atmosphère et du temps d'exposition qui peuvent conduire à une narcose complète, leur apparition rapide témoigne d'une action directe du CV. sur le système nerveux central (VIOLA (1974); SUCIU & coll.,(1975).

Mais ils sont très variables d'un sujet à l'autre, comme c'est le cas pour la perception olfactive de l'odeur du CV. ; pour la plupart des sujets que nous avons interrogés, elle est agréable à respirer, douceâtre, éthérée, elle donne même pour certains, la sensation d'une saveur anisée dans la bouche.

Le seuil de perception est très différent selon les individus ; les concentrations minimales perceptibles sont habituellement de 250 ppm ; le plus souvent, elles sont supérieures à 1000 ppm, ou même 2000 ppm ; il semble aussi exister une accoutumance à l'odeur, ainsi plusieurs travailleurs atteints d'AOL se souviennent-ils avoir présenté des symptômes aigus à leur poste de travail, alors qu'ils n'avaient plus l'impression de sentir le CV ; par contre, après avoir quitté la zone de CV. depuis plus de deux ans, ils montrent une sensibilité olfactive exarcebée, et décèlent des odeurs de CV. là où des agents permanents ne perçoivent rien. Au cours d'une expérimentation humaine, BARETTA & coll. (1969) ont noté qu'à 250 ppm, des sujets volontaires détectent en entrant dans la chambre d'exposition une légère odeur de CV ; qu'à 500 ppm, cinq sujets sur sept, la détectent au début, mais ne la perçoivent plus après cinq minutes d'exposition, même pour une inspiration forcée.

Ceci a été confirmé par une étude de HORI & coll. (1972), le seuil olfactif (pour 50% des sujets) a été trouvé à 350 ppm pour le personnel de la production, et à 200 ppm pour des sujets ne travaillant pas dans le secteur du CV ; la concentration minimale perceptible a été de 20 ppm mais 60% des sujets seulement ont perçu une concentration de 500 ppm et certains sujets exposés au CV. n'ont détecté que des concentrations de 5000 ppm, mais tous ont perçu des concentrations de 10.000 ppm.

Quelques expérimentations conduites chez des volontaires permettent d'évaluer les manifestations provoquées chez l'homme par différentes concentrations de CV. en fonction du temps d'exposition ; les résultats sont résumés dans le tableau n° 13.

De hautes concentrations, de 70 000 à 300 000 ppm selon SCHOTTEK (1969), déterminent : perte de connaissance, narcose profonde et troubles cardiorespiratoires qui peuvent entraîner la mort.

Même pour des concentrations insuffisantes à occasionner une narcose profonde, la mort pourrait survenir par accident cardiaque, les électrocardiogrammes ayant relevé des troubles tels que : arythmie sinusale, extrasystolie, tachycardie et fibrillation ventriculaire (HAUSCHILD, 1961). Cette augmentation de l'excitabilité du myocarde par le CV, -comparable à l'action d'autres hydrocarbures aliphatiques chlorés-, a été retrouvée chez l'animal (VON OETTINGEN, 1933 ; OSTER et coll., 1947), elle a contraindit impérativement l'emploi du CV. en anesthésie, proposé en 1930 par PATTY et coll.. Pour VIOLA (1974) cependant, le CV. agirait plutôt sur les centres nerveux que sur le myocarde et entraînerait la mort par insuffisance cardiorespiratoire.

TABEAU n°13 : SYMPTOMATOLOGIE AIGUE CHEZ L'HOMME, par INHALATION

de C.V.

CONCENTRATION de C.V en ppm	DUREE D'EXPOSITION EN MINUTES	SYMPTOMATOLOGIE	AUTEURS
6 000	30	- Vertiges - Désorientation	PATTY et coll.
8 000	5	- Légère ivresse (1sujet) - Pas de symptôme (5 sujets)	LESTER et coll.
12 000	5	- Vertiges - obnubilation (2 sujets) - Pas de symptôme (4 sujets)	LESTER et coll.
16 000	5	- Vertiges - nausées Désorientation - troubles de l'audition et de la vue - symptômes disparaissant rapidement à la fin de l'exposition (5 sujets) - Pas de symptôme (1 sujet)	LESTER et coll.
20 000	5	- Mêmes symptômes, d'apparition plus rapide - céphalées persistant 30 minutes	LESTER et coll.
20 000	3	--Vertiges - désorientation	DUBLIN
22 400	3	- Vertiges - sensation de brûlure de la plante des pieds - céphalées persistant 90 minutes	PETROPAVLOSKI (Cité par KHRULEV)
25 000	3	- Vertiges, désorientation spatiale, sensation de chaleur dans les pieds	PATTY et coll.
70 000	-	- Anesthésie totale	d'après SCHAUMANN
120 000	-	- Risque léthal	d'après SCHAUMANN

En pratique industrielle, ces intoxications ont été observées plusieurs fois. DANZIGER (1960) en a rapporté trois cas, dont deux avec issue fatale : un ouvrier a trouvé la mort en nettoyant un réservoir pendant seulement une dizaine de minutes, un autre en travaillant à proximité du couvercle ouvert d'un réservoir de C.V.; les concentrations bien que non mesurées devaient être considérables puisqu'en venant secourir son collègue, un ouvrier a été pris de vertiges, qui ont cependant rapidement disparu à l'air frais. L'autopsie n'a révélé qu'une hyperhémie des organes internes sans lésion organique manifeste comme c'est le cas chez les rats et les cobayes exposés à des concentrations de 150 000 et 200 000 ppm (LESTER et coll., 1963 ; PATTY et coll., 1930).

Dans une usine française (B), à trois reprises, des ouvriers ont été trouvés sans connaissance au fond d'un autoclave, la durée de la perte de connaissance n'a pu être précisée; ils ont rapidement récupéré une fois sortis en dehors de l'atelier. Un quatrième ouvrier est resté cinq heures au fond d'un autoclave avant d'être découvert; la perte de connaissance a cédé sous oxygénothérapie au masque, et l'électrocardiogramme effectué par prudence après admission à l'hôpital, après plus d'une heure, n'a pas objectivé de troubles du rythme cardiaque. Il paraît cependant prudent devant un cas de narcose, d'assurer une oxygénothérapie et une surveillance cardiaque. Un arrêt cardio respiratoire imposerait une réanimation d'urgence avec massage cardiaque et assistance respiratoire, une fois le sujet soustrait à l'atmosphère toxique.

Dans deux autres usines françaises (E et F), deux décès sont survenus dans des circonstances obscures.

Dans le premier cas, un ouvrier a été découvert noyé dans un autoclave rempli d'eau à moitié, pour assurer un prénéttoyage des parois; l'autopsie a permis de conclure à une mort par noyade avec rétention d'eau dans les alvéoles pulmonaires, mais les circonstances de la chute dans l'autoclave à travers un trou d'homme étroit restent inexplicables.

S'est-il agi d'un meurtre, d'un suicide, ou bien le sujet est-il venu au sommet de l'autoclave par curiosité ou par toxicomanie et a été, là, victime d'une narcose par les émanations de C.V., puis d'une chute dans le réacteur ?

Les mêmes hypothèses ont été avancées pour un deuxième ouvrier trouvé mort, allongé sur un réservoir de C.V., la tête passée à travers le trou d'homme. Il avait quitté son atelier environ une heure plus tôt, et les efforts de réanimation sont restés vains.

De par sa fonction, il n'avait aucune raison de se rendre dans cet atelier, ni d'ouvrir le réservoir de C.V., et les enquêtes effectuées sur les lieux mêmes, n'ont pu apporter de conclusions, mais il est probable que les fortes concentrations de C.V. respirées sur ce réservoir sont à l'origine de la mort.

- Dans le cadre des risques mortels à mettre sur le compte du C.V., mais en dehors de sa toxicité propre sur l'organisme, il faut signaler les accidents par explosion. Un ingénieur et un ouvrier sont morts lors de l'explosion dans un atelier de polymérisation semi-industrielle, stade intermédiaire de mise au point des réactions entre la phase de recherche et l'application en atelier de fabrication,

--Une manifestation aiguë unique, à traduction neurologique a été rapportée par MOULIN & coll.(1974) et par G.TARGE-GUTTIN dans sa thèse en 1974.

Elle concerne un homme de 33 ans, fumeur -(15-20 cigarettes par jour)-, et buveur (jusqu'à deux litres de vin par jour), qui compte dans ses antécédents un traumatisme crânien avec perte de connaissance de 23 jours à l'âge de 22 ans, dont il n'a pas gardé de séquelles. Ancien cultivateur, puis mineur pendant cinq ans dans une mine de pyrite de fer, il est devenu décroûteur d'autoclaves de polymérisation en mai 1964 dans l'usine A(cas n°1) où nous avons pu préciser ses conditions de travail; il passe en moyenne quatre heures par poste à l'intérieur d'un autoclave, toujours muni de gants de cuir, mais souvent en simple sous-vêtement à cause de la chaleur. Pendant le décroûtage, ainsi qu'à l'ouverture des trous d'homme pour les prélèvements de poudre de P.C.V., il perçoit très souvent l'odeur de C.V. et doit parfois sortir de l'atelier en raison de vertiges et de sensation d'ébriété qui disparaissent rapidement à l'air frais; ces manifestations semblent s'être répétées plus fréquemment dans les jours qui ont précédé l'accident. Le 26 FEVRIER 1969, il commence son travail par trois quarts d'heure de décroûtage d'autoclave, durant lesquels il ne perçoit pas l'odeur de C.V. et ne ressent ni phénomène d'intolérance, ni symptôme avant-coureur; ensuite, il fume une cigarette, et ce n'est qu'une heure plus tard qu'il présente un malaise avec sensation de gêne à l'élocution, de "bouche tordue", puis de faiblesse du membre supérieur droit qui paraît mort, enfin ces mêmes symptômes gagnent le membre inférieur droit, mais il parvenait encore à marcher, soutenu par des collègues de travail. A l'hôpital, l'examen clinique objective une paralysie de l'hémiface droite avec dysarthrie, une parésie du membre supérieur droit et une abolition des réflexes cutanés abdominaux du côté droit; La tension artérielle est normale, ainsi que les examens biologiques (Vitesse de sédimentation - hémogramme - prothrombine - cholestérol - calcium - phosphore - protéimémie - uricémie).

Le fond de l'oeil est normal; l'artériographie cérébrale également. L'électroencéphalogramme révèle une activité légèrement plus irrégulière dans la région temporale gauche, et l'échographie une déviation de deux millimètres de la gauche vers la droite.

Les signes neurologiques et électroencéphalographiques régressent en moins d'une semaine sans séquelle. Mais au cours de l'hospitalisation, l'aspect hippocratique des doigts, un état sclérodermiforme, et des nodules sous-cutanés font découvrir à l'interrogatoire l'existence antérieure de troubles vasomoteurs distaux, à la radiographie du bassin une image d'arthrite sacro-iliaque avec condensation periarticulaire et élargissement de l'interligne, et surtout, à la radio des mains une ostéolyse de la phalange distale de tous les doigts à un stade déjà très évolué, du même type que les AOL décrites antérieurement dans le cadre de l'exposition professionnelle des décroûteurs.

Les études histologiques et artériographiques, montrent une absence de modification histologique des vaisseaux, mais une thrombose de l'artère cubitale au niveau de l'os crochu et une extrême hypertonie des réseaux vasculaires collatéraux des doigts.

Les radiographies effectuées au service médical de l'usine ont permis de constater une reconstruction osseuse achevée en 1976, tandis que l'aspect hippocratique des doigts s'est maintenu et que les nodules cutanés ont partiellement disparu et l'infiltration sclérodermiforme des doigts et de la face a regressé.

Aucune autre manifestation hémiparétique n'a été rapportée dans la littérature dans le cadre de l'action aiguë du C.V.

La similitude de ce cas avec les manifestations d'accident vasculaire cérébral soulève le problème de l'action éventuelle du C.V. sur le système circulatoire cérébral d'une part, et d'un tropisme sur tout le système vasculaire d'autre part, puisque existent en association des troubles vasculaires périphériques; comme dans les nombreuses observations d'AOL, qui apparaissent en cas d'intoxication chronique.

2 - Toxicité chronique

C'est généralement le titre d'acroostéolyse qui a été retenu dans les publications traitant de cette pathologie professionnelle. Cette appellation a le mérite de mettre l'accent sur le caractère très particulier des lésions osseuses, initialement décrites par CORDIER et coll. en 1966, mais elle paraît trop restrictive car des troubles vasculaires peuvent exister isolément ou être associés à des atteintes cutanées et à des lésions osseuses des mains ou des pieds pour former une triade caractéristique. C'est pourquoi, KOVAC et coll. (1969) ont préféré parler d'ACROPATHIE des EXTREMITES, et MORATI, dans sa thèse (1970), d'ACROPATHIE des POLYCLEANERS (terme désignant les nettoyeurs d'autoclaves dans la littérature anglosaxonne).

JUHE et coll. (1973), LANGE et coll. (1974), puis VIOLA (1974) ont proposé d'adopter le titre de "MALADIE du CHLORURE DE VINYLE" qui permet de prendre en considération de nouvelles manifestations imputables au chlorure de vinyle : signes généraux, troubles hématologiques, pulmonaires, hépatiques, portaux et spléniques, auxquels se sont ajoutés récemment les atteintes cancéreuses avec l'hémangioendothéliosarcome du foie.

Nous étudierons ces atteintes séparément, bien qu'elles puissent être associées.

Nous nous intéresserons tout particulièrement aux phénomènes vasculaires, osseux et cutanés que nous avons regroupés dans un chapitre intitulé "ACROSYNDROMES", car leur association fréquente et leur évolution propre les font apparaître comme une entité à part, qui commence à être mieux connue après plusieurs années d'observation.

2 - 1 : Les acrosyndromes

2 - 1 - 1 : Nombre de cas connus

Il peut sembler étonnant que l'A.O.L. n'ait été découverte qu'en 1966, alors que la polymérisation du C.V. se faisait dans certains pays depuis une trentaine d'années. En réalité, des cas d'acrosyndromes s'étaient manifestés auparavant ; en 1957, pour la première observation d'HARRIS et ADAMS (1967) ; en 1962, pour le premier cas de STEIN et coll. (1973) ; en 1960, pour une observation rapportée par DUGOIS et coll. (1972), puis MOULIN et coll. (1974) (cas n° 7 dans notre étude), en 1962 pour le cas rapporté dans la thèse de M. GAILLARD (1970), mais le diagnostic porté était celui de sclérodermie puisque les acrosyndromes dus au C.V. n'ont été connus que plus tard grâce

CAS D'ACROSYNDROMES PAR CHLORURE DE VINYLE
rapportés dans la littérature

AUTEURS	Nombre de travailleurs examinés	Postes occupés	Phénomènes Vasculaires	Atteintes cutanées	A.O.L.
* FILATOVA et GRONBERG (1958) - (U.R.S.S.)	-*	*	Angioneurose de caractère spastique	-	-
- SUCIU et coll.(1963, 1967) (Roumanie)	168	*	10 (62)	6 (3,62)	-
- CORDIER et coll. (1966) (Belgique)	123	décroûteurs	2	2	2
- MARTIN et coll.(1967) CHATELAIN et MOTILLON (1967) BENOIT (Thèse 1967) (France)	528	décroûteurs	4 + 12	4	4(+17)
- WILSON et coll.(1967) (U.S.A.)	3.000	décroûteurs	22	8	31
- HARRIS et ADAMS(1967) (Angleterre)	588	décroûteurs	2	2	2
- BESS et coll. cités par HERRELL (1967) (U.S.A.)	-*	décroûteurs	15	4*	20
- KOVAC et coll.(1969) (Yougoslavie)	70	décroûteurs	14	4*	8
- ANCHULESCU et coll. (1969)	300	4 décroûteurs 1 entretien de la synthèse du C.V. 2 employés au séchage 1 laborantine	8	5	2
- MAC CORD (1970) (U.S.A.)	1	manipulatrice du PCV fondu pendant 5 jours	7	1	1
- MORATI (Thèse 1970) (France)	-*	conducteur	1	1	1
- GAILLARD (Thèse 1970) (France)	-*	décroûteur	1	1	1
- DINSMAN et coll.(1971) DODSON et coll.(1971) (U.S.A)	5.011	décroûteurs non-décroûteurs	94 2	-*	24(+16suspectés) 1
- MARKOWITZ et coll.(1972)	-*	-*	2	2	1
- DUGOIS et coll. (1972) (France)	-*	décroûteur	1	1	1
- MISGELD et coll.(1973) (R.F. Allemande)	-*	transformateur de PCV	1	1	1
- TAKEUCHI et HARUCHI (1973) (Japon)	-*	décroûteur	1	1	1
- MOULIN et coll.(1974) TARGE-GUTTIN (Thèse 1974) (France)	-*	décroûteur "	2 3	2 3	2 3
- TRIVOLET et coll.(1974) (France)	-*	décroûteur	1	1	1
- FILATOVA et coll.(1974) (U.R.S.S.)	161	-*	13	-*	-*
- LANGE et coll.(1972, 1973, 1974, 1975) STEIN et coll.(1973) VELTMAN et coll.(1975) (R.F. Allemande)	70	décroûteurs	6	8	6
- LEHIS et coll.(1975) (U.S.A.)	354	-*	85 paresthésies 20 syndrome de Raynaud	23	4
- SAKABE(1975) (Japon)	1.599	-*	49	-*	2(dont 1 cas rapporté par TAKEUCHI)
- STEWART et coll.(1976)	-*	vidangeur filtreur	1	1	1
- PRESTON et coll.(1976)	-*	décroûteurs	2	2	2
- WALKER (1976) (Angleterre)	37	-*	10	-*	3
					(129)**

* : non précisé

** : le total des A.O.L. (129) est celui du nombre de cas rapportés, mais certains (américains) ont été repris par plusieurs auteurs.

à CORDIER et coll. en 1966, qui ont observé en 1963 deux cas d'A.O.L. dans la même usine belge et obtenu confirmation de leur origine professionnelle en connaissant quatre autres cas découverts, à la suite des informations qu'ils ont données, par l'enquête systématique menée dans une usine française (E) de la même société, cas publiés par MARIN et coll. (1967), CHATELAIN ET MOTILLON (1967), et J.P. BENOIT (Thèse, 1967).

Depuis, de nombreux autres cas ont été rapportés ou cités dans la littérature, nous les avons regroupés dans le tableau n° 14.

A propos de la cinquième observation rapportée par MARIN et coll., CHATELAIN et MOTILLON, et BENOIT, concernant un ouvrier d'entretien qui ne présentait d'autre signe qu'une amputation radiologique de l'extrémité de la phalangette du médus gauche et des microgéodes des phalangettes, il faut signaler que la stabilité des images observée par les Docteurs BALTIE et PIERRE sur les radiographies de surveillance ultérieures n'a pas permis de retenir ce cas suspect d'A.O.L.

D'autres cas non publiés ont été mentionnés lors de la réunion du sous-comité médical du CEFIC à MILAN, le 12 décembre 1974 : un cinquième cas en Angleterre, un cas en Italie, deux autres en Belgique (LEFEVRE). D'autres cas sont également connus en Espagne, en Autriche, au Brésil (communication personnelle du Docteur BALTIE), et nous avons observé personnellement les radiographies d'un ouvrier argentin atteint d'A.O.L. en bande des phalangettes des doigts et des orteils.

Pour les quatorze cas français observés dans les six usines de notre étude, nous avons résumé dans le tableau n° 15 les principales manifestations morbides et porté pour les cas déjà publiés les noms des auteurs.

2 - 1 - 2 : Etiologie

- Incidence des ACROSYNDROMES DANS LA POPULATION EXPOSEE :

Le pourcentage des travailleurs atteints varie suivant les catégories professionnelles étudiées.

Dans une population de référence constituée exclusivement de décroûteurs :

- sur 123 travailleurs, CORDIER et coll. relèvent deux cas d'AOL, mais aucune manifestation chez 178 ouvriers en contact avec le polymère, mais non décroûteurs.
- sur 130 décroûteurs de l'usine MARIN et coll. retrouvent cinq cas d'AOL (soit 3,92 %), et douze syndromes de Raynaud isolés (soit 9,23 %).

TABLEAU N° 15 - PRINCIPALES MANIFESTATIONS OBSERVEES CHEZ LES 14 PATIENTS FRANÇAIS ATTEINTS D'ACROOSTEOLYSE

AUTEURS (pour les cas déjà publiés)	PATIENT Age lors du diagnos- tic radio- logique	POSTES et TEMPS d'expo- sition jusqu' au diagnostic radiologique	TROUBLES ARTICULAIRES	ATTEINTES CUTANÉES			ATTEINTES OSSEUSES		AUTRES MANIFESTATIONS	MODIFICATIONS BIOLOGIQUES
				Sclérod.	Nod.	P.H.	AOL	Diverses		
USINE A										
-MOULIN et coll. (1974) TARGE-CUTTIN (Thèse 1974)	1. MOR.R. 33 ans	Déc. < 5 ans	main	main visage	+	+	+	Sacroiliaques + (cubitus)	-hémiparésie droite -asthénie sexuelle -soif -arthralgies	Bilirubine : 13 mg/l* Lipides : 8,8 g/l *(N = jusqu'à 8)
-TARGE-CUTTIN (Thèse 1974)	2. GEN.J. 31 ans	Déc. 18 mois Tam. 3ans 1/2 Ens. 2ans	main	main visage	-	-	+	-	-asthénie -arthralgies	Glycémie : 1,43 g/l
-THIVOLET et coll. (1974)	3. CON.A. 39 ans	Déc. 2ans 1/2	main	main visage	+	+	+	-	-soif -arthralgies	Albumine : 48% Globulines : 52% (Protidémie : 75 g/l)
	4. BRA.R. 35 ans	Déc. 2mois Prép. 19mois	main	main	-	-	+	géodes phalangiennes	- arthralgies	-
USINE B										
- GAILLARD (Thèse 1970)	5. LIA.A. 37 ans	Déc+Vid. 2ans	main pied	main	+	+	+	géodes phalan- giennes et des orteils	-arthralgies -vertiges	-
-	6. MAS.D. 35 ans	Déc+Vid. 22 mois	main pied	main pied visage	-	+	+	géodes phalan- giennes et mé- tacarpiennes	-	Glycémie : 1,35 g/l
USINE D										
-DUGOIS et coll. (1972) -MOULIN et coll. (1974) -TARGE-CUTTIN (1974)	7. PAP.R. 25 ans	Vid. 18mois Prép. (de solu- tions) 11ans Vid. 15 jours →	main récidive	main pied visage	+	+	+	-	-	-
USINE E										
-MORATI (Thèse 1970)	8. ROC.M. 50 ans	Cond. 4ans	main	main	-	+	+	géodes : cubitus, scaphoïde, meta- carpiens phalan- ges	-	Uricémie : 71 mg/l
USINE E										
-MARIN et coll. (1967) CHATELAIN, MOTILLON (1967) BENOIT (thèse 1967)	9. EPA.J. 26 ans	Déc. +Vid. 20 mois	main	main	-	-	+	-	-arthralgies	-
-MARIN et coll. (1967) CHATELAIN, MOTILLON (1967) BENOIT (Thèse 1967)	10. GAU.M. 36ans	Déc+Vid. 3 ans	main pied	main	-	-	+	-	-Céphalées -vertiges	-
- " "	11. PER.J. 37 ans	Déc+Vid. 9mois	main pied	main	-	-	+	-	-	Cholestérol : 3,45 g/l
- " "	12. LAC.V. 37 ans	Déc+Vid. 14 mois	main	main	-	+	+	-	-	-
- " "	13. BAI.M. 30 ans	Compound 3ans Déc+Vid. 1an Cond. 2 ans	-	-	-	-	+	-	-arthralgies	Bilirubine : 15 mg/l
-	14. BON.M. 30ans	Ens. 6mois Déc. 1mois	main	-	-	+	+	-	-	Phosphatases alcalines à 44 (Normale : jusqu'à 40)

Légendes : Sclérod. = Sclérodermiques - Nod. = nodulaires - P.H. = pseudohippocratiques - Déc. = décroûteur - Tam. = tamiseur
Ens. = ensacheur - Prép. = préparateur - Vid. = vidangeur-filtreur - Cond. = Conducteur

- Mais ces pourcentages paraissent élevés car ils ne tiennent compte que des décroûteurs en activité au moment de l'étude et pas de ceux qui ont été mutés après avoir occupé ce premier emploi sans conséquence pathologique, comme il l'a été contrôlé radiologiquement par la suite dans l'usine E.

- Des études épidémiologiques faites sur des populations plus larges de travailleurs exposés au C.V. (synthèse du monomère 7 différentes phases de la polymérisation jusqu'à l'ensachage) font apparaître des taux d'atteinte inférieurs :

- SUÇIU et coll. (1963 et 1967) : sur 168 travailleurs examinés : 6 % ont des manifestations angioneurotiques, dont 3,6 % associées à une sclérodémie et une hépatomégalie.

- WILSON et coll. (1967) sur 3 000 travailleurs : 31 cas d'AOL (environ 1 %) et moins de 3 % dans l'effectif des décroûteurs, 22 cas de phénomènes de Raynaud et 8 cas d'atteinte cutanée. Chez 1 000 travailleurs affectés à la transformation des polymères, aucun trouble n'a été relevé.

- HARRIS et ADAMS (1967) : sur 588 travailleurs : 2 cas d'AOL associés à des troubles vasculaires et cutanés.

- ANGHELESCU et coll. (1969) : sur 300 ouvriers : 8 cas de phénomènes de Raynaud, 2 cas d'AOL certains, 5 cas de lésions cutanées.

- DINMAN et coll. (1971) : sur 5 011 ouvriers : 96 cas de phénomènes de Raynaud (1,9 %), 25 cas d'AOL confirmés, 16 suspectés, soit au total 0,8 % ; mais pour les seuls décroûteurs 1,4 %.

- VELTMAN et coll. (1975) : sur 70 travailleurs : 6 cas de phénomènes de Raynaud (8,6 %) ; 6 cas d'AOL (8,6 %) ; 8 cas d'altérations cutanées sclérodermiformes (11,4 %).

- Dans notre étude, sur 2 157 travailleurs : 32 cas de troubles angioneurotiques (1,4 %) ; 14 cas d'AOL (0,7 %) auxquels sont associées des atteintes cutanées sclérodermiformes, sauf dans un cas (cf tableaux n° 1 et 15).

- Au total, on peut estimer que l'incidence des troubles angioneurotiques est de l'ordre de 2 %, celle des acroostéolyses et des atteintes cutanées inférieure à 1 % de l'ensemble des travailleurs des ateliers de polymérisation.

- Toutefois, des publications récentes semblent indiquer des pourcentages plus élevés de travailleurs atteints de troubles vasculaires :

- SAKABE (1975) dénombre chez 1 599 travailleurs, 49 cas de troubles angioneurotiques des mains (3,2%), et seulement 2 AOL certaines (dont une publiée par TAKEUCHI et MABUCHI en 1973).

- LILIS et coll. (1975) : chez 354 travailleurs : 85 cas (24 %) de paresthésies des extrémités (fourmillements et engourdissement), 63 cas de sensibilité au froid (18 %) ; 46 cas de cyanose (13 %) ; 20 syndromes de Raynaud (5,7%) et 25 cas d'atteinte des orteils (7%).

- WALKER (1976) : chez 37 travailleurs, 20 (54 %) se plaignent de mains froides, 5 (13,5 %) présentent des phénomènes de Raynaud, 5 une atteinte sclérodermiforme.

- POSTES MIS EN CAUSE :

La majorité des cas a été observée chez des nettoyeurs d'autoclaves, au point que l'AOL a été considérée comme n'affectant que les décroûteurs d'autoclaves (M. GAILLARD).

Nous avons retrouvé cette notion chez bien des techniciens rencontrés dans les usines; pour eux, il s'agissait avant tout d'une maladie occasionnée par des contacts directs avec les croûtes, ou par les microtraumatismes dus au décroûtage manuel.

- Dans notre étude, les 14 travailleurs affectés ont occupé les postes suivants :

- 2 ont été exclusivement décroûteurs d'autoclaves (cas 1 et 3) ;

- 7 tour à tour décroûteurs et vidangeur-filtreurs (cas 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13) ;

- 1 (cas 14) a été emballeur six mois, puis décroûteur 11 mois jusqu'à la découverte radiologique de l'AOL.;

- 1 (cas 2) a été décroûteur un an et demi, tamiseur trois ans, puis ensacheur deux ans.;

- 1 (cas 4) décroûteur seulement 2 mois, puis conducteur d'autoclaves de prépolymérisation 19 mois, avant que ne soient découvertes les lésions radiologiques ;

- 1 (cas 7) vidangeur-filtreur 18 mois, à la suite de quoi, il a présenté phénomènes de Raynaud, atteinte sclérodermiforme et lyses des phalanges, puis il est resté 11 ans à la préparation des solutions (mélanges d'adjuvants de polymérisation), période durant laquelle ses symptômes fonctionnels se sont améliorés ; réaffecté ensuite comme vidangeur-filtreur, il a eu au bout de

15 jours une recrudescence de ses douleurs digitales. Selon ses déclarations, ce patient n'a jamais pénétré dans un autoclave.

- 1 (cas 8) rapporté par MORATI est resté exclusivement conducteur d'autoclaves pendant les quatre ans qui ont précédé le diagnostic radiologique.

En fait, plusieurs auteurs ont également décrit des cas chez des ouvriers qui n'étaient pas décroûteurs ;

- ANGHELESCU et coll. (1969) ont retrouvé des phénomènes de Raynaud chez deux ouvriers affectés à la centrifugation des polymères en phase liquide , et chez deux ouvriers de la synthèse du monomère, l'un s'occupait de l'entretien et des réparations du matériel, l'autre était une laborantine chargée d'effectuer des prélèvements de C.V. pour les soumettre à des analyses de laboratoire ;

- DINMAN et coll. (1971) ont observé un cas d'AOL chez un technicien de laboratoire qui n'a effectué qu'occasionnellement le nettoyage de petits autoclaves d'une unité pilote, et 7 cas de syndrome de Raynaud chez des ouvriers non décroûteurs dont un chez une femme employée à la formation de compounds;

- ADAMS (1972) rapporte des phénomènes de Raynaud chez deux ouvriers non décroûteurs,

- et STEWART et coll.(1976) un cas d'AOL typique chez un vidangeur - filtreur.

Enfin, deux observations posent le problème du risque éventuellement encouru par des ouvriers transformant ou utilisant le polymère,

. celle de MISGELD (1973) concerne un homme qui pendant dix ans a fait l'enduction de tuyaux en P.C.V. avec des colles à base de P.C.V. (contenant également du tétrahydrofuranne et du Butanol), et qui en assurait le nettoyage avec du Butanol et du chlorure de Méthylène. Il a présenté la même association clinique (troubles vasculaires, osseux et cutanés) que les travailleurs directement exposés au C.V.

Il pourrait alors s'agir d'une intoxication progressive par les émanations du C.V. piégé dans le P.C.V., à une époque où le polymère contenait beaucoup de monomère résiduel.

. Mais le cas cité par MAC CORD (1970) paraît beaucoup plus discutable , il s'agit d'une femme qui n'a travaillé que 5 jours avec du P.C.V. fini, chauffé pour le rendre malléable, ainsi qu'avec du chlorure de méthyle; elle a

contracté, peu de temps après, une AOL associée à un état sclérodermiforme des téguments, puis elle est décédée ; le temps d'exposition paraît très court, comparé à ce qui est habituellement observé. Ce cas est peut-être à rapprocher de l'AOL observée par MEYERSON et MEIER (1972) chez une femme qui n'a jamais été exposée au C.V.

- SEXE :

- Les 14 ouvriers atteints sont des hommes, mais il faut préciser que depuis la fin de la guerre, le travail pénible de la fabrication n'a pas été confié à des femmes dans les usines visitées.
- Par contre, des phénomènes de Raynaud ont été signalés chez des ~~hommes~~ ^{femmes} exposées, par des auteurs étrangers :
 - 2 cas pour SUCIU et coll. (1963)
 - 5 cas pour ANGHELESCU et coll. (1969)
 - 1 cas pour DINMAN et coll. (1971)auxquels il faut ajouter le cas de MAC CORD.

- ANTECEDENTS :

Aucun des sujets atteints ne présente d'antécédent familial d'acroostéolyse ou de sclérodermie ; deux seulement (cas 1 et 4) ont des antécédents paternels d'artériosclérose.

Aucun n'a souffert avant le début de la maladie de phénomènes angioneurotiques ; il n'a pas été retrouvé de notion d'"onglée douloureuse", mais quatre d'entre eux (cas 1, 2, 4 et 5) accusent une hypersudation palmoplantaire ancienne.

Deux ont été victimes d'un traumatisme crânien avec perte de connaissance de 23 jours (cas n° 1) et de quelques minutes (cas n° 3) sans séquelle ; deux autres de fractures traumatiques de la phalangette de l'index droit (cas n° 13), du 5ème métacarpien droit (cas n° 6).

On ne retrouve pas chez tous les patients une notion d'éthylisme, ni de tabagisme.

- Deux d'entre eux ont été préalablement mineurs de fond dans une mine de pyrite de fer pendant quatre ans et demi (cas n° 1) et sept ans (cas n° 6). Deux ont utilisé exceptionnellement une clé à choc pour dévisser les boulons des trous d'homme ; mais les facteurs d'exposition professionnelle à des vibrations restent limités à ces cas (N° 1 et 4).

- On ne trouve pas non plus dans la littérature de facteur de prédisposition à cette affection, sauf pour deux cas de DINMAN et coll (1971) qui curieusement

auraient souffert de phénomènes de Raynaud avant l'exposition au risque, mais plus après, alors que s'est développée une AOL, et pour trois patients de DODSON et coll. (1971), dont le père était hypertendu.

- AGE :

L'âge des malades également n'est pas déterminant ; au moment où a été porté le diagnostic, il était compris entre 25 et 50 ans. Par contre, les troubles apparaissent dans des délais assez réguliers.

- DUREE DE L'EXPOSITION :

La durée de l'exposition au risque se situe ici entre un an et sept ans. En réalité, le temps écoulé entre le début de l'exposition et la date du diagnostic radiologique (moins de deux ans et demi en moyenne dans notre étude) est souvent allongé parce que l'AOL est découverte à un stade évolutif avancé tel que "l'AOL en bande".

Mais l'interrogatoire permet de retrouver généralement une apparition antérieure des symptômes angioneurotiques ; elle se fait entre six mois et trois ans après le début de l'exposition ; le temps de latence moyen est de vingt-deux mois. Pour LANGE et coll. (1974), il se situe autour de deux ans, mais DODSON et coll. (1971) ont observé un cas de syndrome de Raynaud apparu seulement après un mois d'exposition.

Notons que les troubles peuvent apparaître alors que l'exposition au risque a cessé comme dans la quatrième observation de BENOÎT, les premiers symptômes se sont manifestés deux ans après l'arrêt de l'exposition qui avait duré un an.

2 -1-3 - Modes de début de la maladie

La maladie s'installe généralement de façon progressive et insidieuse, les patients se plaignent d'hypersensibilité des extrémités au froid avec sensation d'engourdissement, de fourmillements des doigts, ou encore d'impression de "doigts morts", et des acrosyncopes ou des phénomènes de Raynaud peuvent apparaître lorsque la température ambiante est basse, obligeant les travailleurs à se munir de moufles pour se rendre à leur travail (cas 1 et 3). Il s'y associe souvent des douleurs des extrémités digitales déclenchées à la pression du bout des doigts (préhension forte, serrement des mains), aux mouvements de pianotement, ou par des vibrations (avec des outils de jardinage notamment ; cas 1 et 5).

Mais les symptômes n'ont pas toujours amené le malade à consulter, soit parce qu'ils se manifestent rarement (cas 2), soit parce qu'ils n'inquiètent pas, même s'il s'est produit parallèlement une infiltration des doigts, obligeant certains malades à se passer de leurs gants de protection (cas 4). ou à en couper les bouts (cas 1).

C'est le dépistage radiologique systématique qui a permis de découvrir l'AOL chez quatre travailleurs (cas 3, 4, 14 et 13); chez ce dernier patient (cas 13), l'interrogatoire et l'examen clinique n'ont d'ailleurs retrouvé aucune autre manifestation pathologique. Chez un patient la découverte de la maladie s'est faite par hasard, dans les mêmes conditions que la première observation rapportée par HARRIS et ADAMS (1967), c'est le médecin de famille venu examiner un autre membre de la famille qui a remarqué une infiltration sclérodermiforme des mains et qui a adressé le malade (cas 2) à l'hôpital où la radiographie des mains a objectivé l'AOL. C'est quelquefois le raccourcissement et le bombement pseudohippocratique des phalangettes qui ont attiré l'attention, dans les observations de WILSON et coll. (1967) et LANGE et coll. (1974).

Plusieurs patients ont accusé également des douleurs ostéoarticulaires dans des localisations à distance : temporomaxillaires (cas 1, 2 et 4), comme dans l'observation n°1 de PRESTON et coll. (1976), épaules (cas 1, 5 et 9), coudes (cas 3), genoux (cas 3, 4, 5 et 9), poignet gauche (cas 3), colonne lombaire (cas 1 et 3), hanches (cas 1), talon droit (cas 13), interphalangiennes proximales (cas 1 et 3). Des arthralgies diverses ont également été notées par CORDIER et coll., MISGELD, VELTMANN et coll., LILIS et coll., PRESTON et coll.

L'affection s'est révélée beaucoup plus brutalement dans la deuxième observation de CORDIER et coll., elle semble consécutive à un accident du travail : dégagement de gaz, entraînant des troubles oculaires, un étourdissement, suivis le soir même d'une éruption prurigineuse, par endroits vésiculeuse, siégeant surtout à la face dorsale des articulations métacarpophalangiennes et des deuxième phalanges.

Cette éruption s'est effacée en laissant place à des papules blanchâtres recouvrant la face dorsale des doigts, des articulations métacarpophalangiennes, et la tabatière anatomique. Cette évolution s'est effectuée sur une durée de quatre mois au cours desquels s'est développée une intense asthénie avec somnolence diurne, et se sont installés des phénomènes douloureux et des acroparesthésies.

Rappelons que l'hémi-parésie droite qu'a présentée le cas (1). rapporté par MOULIN et coll., a permis de faire découvrir la maladie, mais celle-ci évoluait déjà depuis au moins trois ans.

A l'exception de la soif éprouvée temporairement par deux sujets (cas 1 et 3), et d'une période d'anorexie, d'asthénie sexuelle qui ont persisté cinq mois au moment de l'accident hémi-parétique (cas 1), nous n'avons pas relevé de manifestations générales, ni d'altération de l'état général.

Cependant CORDIER et coll. (1966) notent qu'une asthénie et une hypersomnie ont marqué le début de la maladie dans ses deux observations, SUCIU et coll. (1963) relèvent plusieurs manifestations générales chez les 168 travailleurs examinés, anorexie dans 23 % des cas, perte de poids de 4 à 17 kg dans 12 % des cas, céphalées dans 36 % des cas, asthénie générale dans 3 % des cas, nausées 28 % des cas, ballonnement abdominal, douleurs épigastriques dans 16 % des cas. LANGE et coll. (1974) signalent également céphalées, sensations vertigineuses, baisse de l'acuité visuelle et auditive, nausées, douleurs abdominales, hypersudation.

Mais on peut individualiser une entité propre formée par le triptyque suivant : troubles vasculaires, lésions osseuses et atteintes cutanées.

2.1.4. : Les troubles vasculaires

L'appellation retenue dans le 52ème tableau des maladies professionnelles, "troubles angioneurotiques" permet de prendre en considération les formes variées que peut prendre l'affection, depuis les paresthésies et les phénomènes douloureux jusqu'aux accès vasomoteurs paroxystiques.

2.1.4.1.: Signes fonctionnels et signes cliniques

- LES PARESTHESIES des doigts et parfois des mains, représentent habituellement les premiers symptômes ressentis par les malades, sauf pour deux patients (cas 2 et 13) ; il s'agit de sensations de doigts froids (cas 5), d'engourdissement, de fourmillements ou de picotements, ou même de prurit des paumes, se manifestant sporadiquement, sans exposition obligatoire au froid.

Elles étaient intenses chez un patient (cas 1) qui présentait des accès de fourmillements et une impression de fluide s'écoulant depuis le milieu des avant-bras jusqu'aux extrémités digitales, l'obligeant à se frotter les mains l'une contre l'autre ou sur les cuisses, et ceci même après plus de sept ans d'évolution.

ATTEINTES CUTANÉES				ATTEINTES ACROOSTÉOLYTIQUES DES PHALANGETTES										a : date de découverte de l'ostéolyse distale b : date de découverte de la recalcification distale c : zone distale maximale atteinte par l'ostéolyse d : date de découverte de la recalcification totale e : coexistence d'un pseudohipocratisme (P.H.) clinique				
CLERODERMIFORMES		NODULAIRES		Dates des radiographies observées les		sur lesquelles sont modifications												
N°	Evolution	Début	Evolution	DOIGTS GAUCHES					DOIGTS DROITS									
				5ème	4ème	3ème	2ème	1er	1er	2ème	3ème	4ème	5ème					
65	1976 +	1967	1976	a (av. mai 69) b mai 69 c 1/2 distale d oct. 71 e P.H.	(av. mai 69) mai 69 3/5 distaux juin 71 P.H.	(av. mai 69) mai 69 1/2 distale Jan. 74 P.H.	(av. mai 69) mai 69 1/2 distale juin 76 P.H.	(av. mai 69) avr. 70 1/2 distal. juin 74 P.H.	(av. mai 69) mai 69 1/2 distale juin 74 P.H.	(av. mai 69) mai 69 2/3 distaux août 73 P.H.	(av. mai 69) mai 69 3/5 distaux Jan. 74 P.H.	(av. mai 69) mai 69 1/2 distale oct. 71 P.H.	(av. mai 69) mai 69 2/5 distaux Nov. 72 P.H.					
67	1974 +	-	-	a - b - c - d -	-	(av. Jan. 70) Jan. 70 1/4 distal Fev. 72	-	-	-	-	(av. Jan. 70) Jan. 70 1/3 distal Fev. 72	-	-					
72	1976	fin 73	1976:0	a fév. 73 b avr. 74 c 1/3 distal d mai 74 e	-	Juin 72 Fev. 73 1/3 distal Jan. 76 P.H.	Juin 72 avr. 73 1/3 distal Oct. 74 P.H.	-	Juin 72 Fev. 73 1/2 distale Oct. 74 P.H.	juin 72 Fev. 73 1/2 distale août 74 P.H.	juin 72 avr. 73 1/3 distal août 74 P.H.	-	Fev. 73 avr. 71 1/2 distale Jan. 76 P.H.					
73	1976	-	-	a mai 73 b dec. 73 c 1/6 distal d oct. 76	(mai-déc. 73) Dec. 73 1/6 distal Oct. 76	(mai-déc. 73) Dec. 73 1/8 distal Nov. 74	Dec. 73 mars 74 1/6 distal Oct. 76	-	-	Mai 73 avr. 74 1/6 distal Oct. 76	Dec. 73 juin 74 1/8 distal Oct. 76	Dec. 73 juin 74 1/10 distal Oct. 76	Dec. 73 juin 74 1/8 distal Nov. 74					
80	1976	1962	1973:0	a 1962 b (entre 62-67) c 1/3 distal d juin 67 e P.H.	1962 (entre 62-67) 1/3 distal juin 67 P.H.	1962 (entre 62-67) 1/3 distal juin 67 P.H.	-	-	1962 (entre 62-67) 1/2 distale Pseudarthro- se en 74 P.H.	1962 (entre 62-67) 1/2 distale juin 67 P.H.	1962 (entre 62-67) 1/2 distale juin 67 P.H.	1962 (entre 62-67) 1/2 distale juin 67 P.H.	1962 (entre 62-67) 1/2 distale juin 67 P.H.					
86	1976	-	-	a - b - c - d - e	-	-	juin 66 mai 67 1/4 distal Oct. 72 P.H.	-	(av. juin 66) juin 66 1/2 distale Oct. 72 P.H.	-	-	-	-					
90	1976	av. 68	1974:0	a (av. Nov. 71) b Nov. 71 c 2/3 distaux d (ap. 75) e P.H.	-	(av. Nov. 71) Nov. 71 2/3 distaux (ap. 75) P.H.	(av. Nov. 71) Nov. 71 2/3 distaux (ap. 75) P.H.	(av. Nov. 71) Nov. 71 1/2 distale Oct. 74 P.H.	(av. Nov. 71) Nov. 71 1/2 distale (ap. 75) P.H.	(av. Nov. 71) Nov. 71 2/3 distaux (ap. 75) P.H.	(av. Nov. 71) Nov. 71 2/3 distaux (ap. 75) P.H.	(av. Nov. 71) Nov. 71 1/2 distale (ap. 75) P.H.	(av. Nov. 71) Nov. 71 1/2 distale (ap. 75) P.H.					
99	1976 +	-	-	a av. 70 b déc. 70 c 3/5 distaux d Nov. 72 e P.H.	avr. 70 Déc. 70 1/4 distal Nov. 72	avr. 70 Déc. 70 1/2 distale Nov. 72 P.H.	avr. 70 Déc. 70 3/5 distaux (ap. 75) P.H.	avr. 70 Déc. 70 1/3 distal Nov. 74 P.H.	avr. 70 Déc. 70 1/3 distal Nov. 74 P.H.	avr. 70 avr. 70 3/5 distaux (ap. 75) P.H.	avr. 70 avr. 70 3/5 distaux Nov. 72 P.H.	avr. 70 déc. 70 1/4 distal Nov. 72	avr. 70 déc. 70 3/5 distaux (ap. 75) P.H.					
	1976	-	-	a - b - c - d -	-	-	-	-	-	(av. Nov. 65) Nov. 65 1/3 distal Mai 69	-	-	(av. Nov. 65) Nov. 65 1/3 distal Mai 69					
	1976	-	-	a - b - c - d -	(avr. Nov. 65) Nov. 65 1/4 distal Sept. 66	(av. Nov. 65) Nov. 65 1/4 distal Sept. 66	(av. Nov. 65) Nov. 65 1/5 distal Sept. 66	-	-	(av. Nov. 65) Nov. 65 1/4 distal Sept. 66	(av. Nov. 65) Nov. 65 1/5 distal Sept. 66	(av. Nov. 65) Nov. 65 1/3 distal Sept. 66	-					
	1976	-	-	a - b - c - d -	mars 66 Oct. 66 1/5 distal Jui. 67	mars 66 Oct. 66 1/4 distal Jui. 68	mars 66 Oct. 66 1/4 distal Jui. 67	(av. mars 66) mars 66 1/4 distal Jui. 67	-	(av. mars 66) mars 66 1/4 distal Jui. 67	-	-	-					
	1976 +	-	-	a - b - c - d - e	-	(av. avr. 66) avr. 66 3/5 distaux Sep. 66 P.H.	(av. avr. 66) avr. 66 1/4 distal sep. 69 P.H.	(av. avr. 66) avr. 66 1/2 distal Déc. 70 P.H.	(av. avr. 66) avr. 66 1/3 distal Déc. 70 P.H.	(av. avr. 66) avr. 66 2/3 distaux sep. 69 P.H.	(av. avr. 66) avr. 66 3/5 distaux sep. 69 P.H.	(av. avr. 66) avr. 66 1/4 distal sep. 69 P.H.	(av. avr. 66) avr. 66 1/4 distal sep. 69 P.H.					
	-	-	-	a - b - c - d -	-	-	Oct. 68 Déc. 68 1/6 distal Mai 70	-	-	-	-	-	-					
	-	-	-	a - b - c - d - e	juin. 69 oct. 70 1/4 distal juin 71	avr. 70 ? Oct. 70	Jan. 69 Oct. 70 1/4 distal Jui. 71 P.H.	-	Jan. 69 Oct. 70 1/4 distal Oct. 70	Nov. 68 Jui. 69 1/4 distal Jui. 71 P.H.	Nov. 65 Jui. 69 1/4 distal Jui. 71 P.H.	Juin 69 ? Avr. 70	Avr. 70 Oct. 70 1/5 distal Jui. 71					
12		4		6	7	11	11	5	8	11	10	8	9					
				40					46									

avr. = Avril ; jui. = Juillet ; sep. = septembre ; oct. = Octobre ; nov. = Novembre ; dec. = Décembre - Av. : Avant ; ap. : après
critique effective des modifications, mais non constatées radiologiquement

- DES DOULEURS des extrémités s'ajoutent à ces troubles, elles peuvent être spontanées, sourdes, mais restent généralement intermittentes, ménageant de longues périodes d'accalmie au cours d'une journée. Plus souvent, elles sont provoquées par la pression, l'appui sur les extrémités digitales, la préhension par le bout des doigts, les mouvements de pianotage, ou par des vibrations ; ainsi les douleurs occasionnées fréquemment à la poignée de main doivent attirer l'attention sur la pathologie sous-jacente. Elles paraissent affecter plus particulièrement les doigts atteints de lyse osseuse ; apparues dans des délais d'exposition moyens de deux ans, elles diminuent progressivement d'intensité.

- LES CRISES VASOMOTRICES font rarement défaut lorsqu'il existe une AOL ; on les retrouve dans 13 cas sur 14 (92 % des cas) ; toutefois, leur connaissance a pu être postérieure à la découverte de l'AOL, soit parce que ces crises se sont manifestées plus tard (cas 4 : 2 ans), (cas 14 : 1 an 1/2), soit parce que le malade les avait cachées pour ne pas être muté (cas 3), soit parce qu'il a fallu réinterroger le malade (cas 2) avec insistance pour qu'il se souvienne avoir présenté des phénomènes vasomoteurs quelques années auparavant, au cours de baignades dans la mer, alors qu'il ne s'en est pas plaint par la suite, mais la thermographie montrera chez lui une hypothermie de tous les doigts.

Par contre, chez un patient (cas 13), l'interrogatoire n'a pu retrouver aucun symptôme fonctionnel ; WILSON et coll. (1967) signalent aussi 9 cas d'AOL sur 31 sans phénomènes de Raynaud ; DINMAN et coll. (1971) 3 cas sur 25, mais LANGE et coll. (1974) ont observé chez deux patients atteints d'AOL sans syndrome de Raynaud des anomalies vasculaires à l'étude capillaroscopique, comparables à celles décrites dans le syndrome de Raynaud, ce qui est en faveur d'une atteinte vasculaire sous-jacente, même en l'absence de manifestation fonctionnelle.

Ces crises sont déclenchées par le froid, et notamment, par l'immersion des mains dans l'eau froide, ou encore par un facteur émotif selon ANGHELESCU et coll. (1969).

Elles se manifestent par différents aspects séméiologiques : phénomènes de Raynaud typiques d'abord, avec deux phases successives, la phase syncopale où les doigts deviennent blancs et froids, et, en même temps, engourdis et maladroits, puis après retour en ambiance chaude, dans des délais pouvant atteindre un quart d'heure, la phase asphyxique où les doigts deviennent cyaniques et douloureux. Leur recoloration peut se faire progressivement dans des temps variables, mais cette deuxième phase s'accompagne souvent d'une réaction vasodilatatrice, avec des doigts enflés et rouges, et, pour le malade, d'une sensation de chaleur et



de "gonflement" des doigts ; il lui succède une crise sudorale , où les doigts sont cyanotiques, moites et froids, et paraissent moins tendus pour le patient.

Nous avons observé également de véritables formes érythermalgiques déclenchées en atmosphère chaude, comportant une phase d'érythrose et de gonflement digital capable de bloquer la mobilité de l'alliance, suivie d'une phase résolutive avec sudation, moiteur, et diminution de volume des doigts libérant l'alliance.

Des formes syncopales et cyanotiques pures se manifestent aussi ; WALKER (1976) a même observé une forme pie touchant l'index droit avec pâleur sur le côté radial et cyanose sur le côté cubital du doigt.

Ces phénomènes vasomoteurs siègent, suivant les sujets, sur les deux phalanges terminales, sur la longueur totale des doigts, ou même sur toute la main. Ils peuvent affecter quelques doigts d'une seule main, tous les doigts des deux mains, ou encore respecter les pouces (cas 4).

Chez quatre des 14 patients (cas 5,6,10,11), ils atteignent également les pieds ; l'un d'entre eux (cas 5) a commencé à les accuser fortement environ un an après l'atteinte des extrémités supérieures, simplement en marchant pieds nus sur un sol froid ; il a une sensation de froid, d'orteils "en verre", fragiles, faisant appréhender la marche ; les douleurs atteignent tout le pied jusqu'à la cheville, mais seuls les orteils deviennent blancs au début de l'accès, il n'existe pas à leur niveau d'infiltration tégumentaire, et les radiographies ne montrent que de petites géodes sur quelques phalanges. Quatorze ans plus tard, ce malade ne présente plus de phénomène vasomoteur net, mais il garde une sensibilité au froid et des paresthésies telles qu'il ne peut absolument pas marcher les pieds nus.

L'atteinte des pieds n'est pas rare dans le cadre des acrosyndromes dus au C.V., elle est associée dans 9 des 31 cas de WILSON et coll. (1967) sans lésion osseuse des pieds, 2 des 8 cas de KOVAC et coll. (1969), 3 des 8 cas de ANGHELESCU et coll. (1969), 1 des 2 cas d'ADAMS (1972).

Elle n'apparaît pas de façon isolée, sans que les extrémités supérieures ne soient aussi affectées par les troubles vasomoteurs ; mais des troubles vasomoteurs des extrémités supérieures et inférieures peuvent se voir sans qu'il n'existe d'acroostéolyse des doigts.

- A l'EXAMEN, la coloration des doigts varie en fonction des conditions vasomotrices ; ils sont nettement pâles ou cyanotiques au cours des accès vasomoteurs ; entre les crises, ils apparaissent érythémateux, cyanotiques, ou bien retrouvent une coloration normale. En dehors d'accès érythermalgiques provoqués chez quelques malades par une ambiance chaude, ils sont habituellement froids au toucher et souvent moites en raison d'une hyperhydrose relevée dans la plupart des cas.

- LA TENSION ARTERIELLE est normale au moment de l'installation de la maladie chez les 14 sujets examinés et après plusieurs années d'évolution (jusqu'à 16 ans pour le cas 5), les chiffres restent dans les limites normales que l'on peut attendre en fonction de l'âge. Les observations de la littérature font également état de chiffres tensionnels normaux, à l'exception du cas de TAKEUCHI et MABUCHI (1973) qui a développé une hypertension à 182/104 mm Hg, dix ans après le début des troubles, alors que sont apparus aussi à l'E.E.G. des ondes alpha diffuses à l'éveil et aux stimulations lumineuses ; ANGHELESCU et coll. (1969) relèvent au contraire une hypotension à 100/60 mm Hg chez 3 des 8 patients atteints de syndrome de Raynaud.

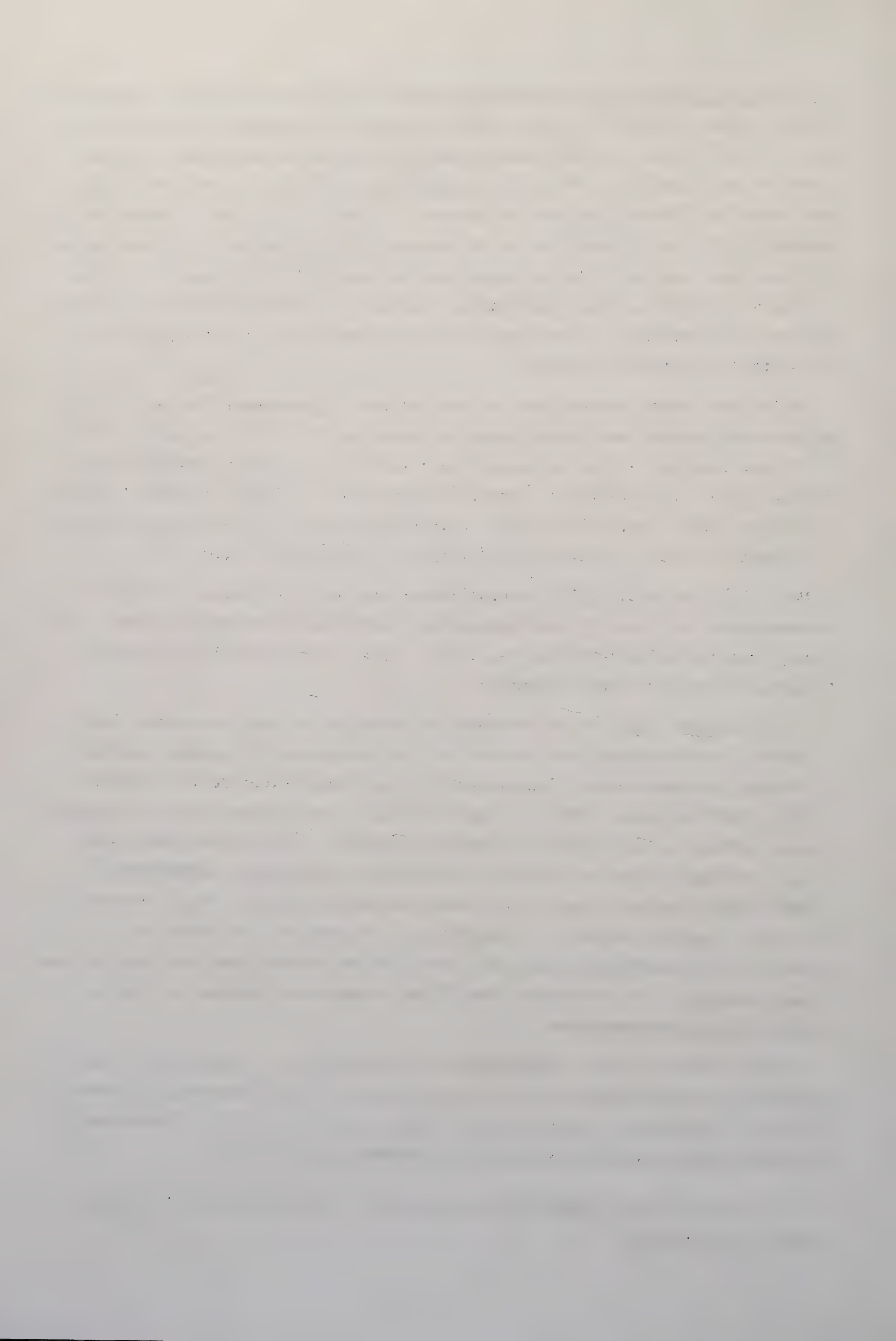
Seules des études statistiques faites sur tout le personnel d'usine de polymérisation évoquent une légère élévation tensionnelle ; SUCIU et coll. (1972 et 1975) ont noté une élévation moyenne de 5 mm Hg de la tension artérielle systolique chez 112 travailleurs surveillés entre 1961 et 1969 ; en 1969, la fréquence de l'HTA atteignait 18,75% ; toutefois, parmi les 72 sujets hospitalisés, 8 étaient porteurs d'hypertension (11 %) et 7 d'hypotension (10,1 %)

Mais LILIS et coll. (1975) ne considèrent pas que la fréquence de l'HTA retrouvée chez 12 % des 354 ouvriers examinés soit significativement élevée, de plus, chez les sujets hypertendus, il n'y a pas d'incidence plus marquée de troubles vasculaires des extrémités.

Peu d'auteurs signalent une atteinte du coeur ou des gros vaisseaux. Chez l'animal, des concentrations élevées de C.V. déterminent de graves troubles du rythme cardiaque comme l'ont montré les expérimentations de VON OETTINGEN (1933), OSTER et coll. (1947) et CARR et coll.. Chez l'homme, on peut craindre de tels effets en cas d'intoxication aiguë massive, mais aucune observation n'en a été faite. Dans un contexte d'intoxication chronique, ANTONIOUJENKO (1968) fait allusion à une HTA et à une atteinte cardiaque à type d'arythmie sinusale, d'extrasystoles et d'insuffisance coronarienne confirmées à l'E.C.G. ; mais de telles manifestations n'ont jamais été rapportées dans les observations d'acroostéolyse, ni retrouvées chez 10 des 14 malades français qui ont eu un bilan électrocardiographique.

En 1975, SUCIU et coll. mentionnent une élévation de la pression de l'artère pulmonaire, modérée (entre 32 et 35 mm Hg) chez 11 des 60 travailleurs examinés (18,3 %), supérieure à 35 mm Hg chez 14 travailleurs (23,3 %) ; ils en concluent alors une vasoconstriction générale et pulmonaire due au C.V.

- Au niveau des troncs artériels, la palpation, l'auscultation et l'oscillométrie sont normales.



2.1.4.2. : Les examens paracliniques

- La SPHYGMOGRAPHIE DIGITALE effectuée au niveau de la pulpe des phalanges terminales, montre un tracé de physionomie normale, mais où les ondes systoliques ont une amplitude doublée sur les doigts atteints d'acrostéolyse, d'après BENOIT (1967), qui les rapporte à une augmentation des résistances capillaires, et considère que l'influence des facteurs cardiaque et artériel n'intervient pas dans les troubles cliniques observés, mais que les modifications "siègent plus en aval au niveau du pôle artériolocapillaire où les résistances sont plus élevées, probablement par des processus lésionnels qui tendent tout autant à diminuer le calibre des vaisseaux qu'à atténuer leur élasticité". Il appuie cette interprétation par la diminution des oscillations enregistrées au niveau des extrémités digitales à l'oscillographie.

- la PLETHYSMOGRAPHIE DIGITALE permet de retrouver, lors du déclenchement des phénomènes de Raynaud, une diminution du volume des pulsations chez 3 des 4 malades examinés par DODSON et coll. (1971), voire un tracé linéaire pour les malades examinés (ANGHELESCU et coll., 1969). Grâce à cette technique, SUCIU et coll. ont mis en évidence des troubles angiopastiques chez 47 % des travailleurs d'une usine, en 1962, puis chez 55 et 66 % des 114 et 54 travailleurs de deux usines, en 1966. Mais en dehors des accès vasomoteurs, cette méthode n'objective pas d'anomalie vasculaire, et LANGE et coll. (1974) considèrent que l'oscillographie et la phéthysmographie ne font pas incriminer les grosses artères des membres supérieurs.

- la CAPILLAROSCOPIE effectuée au niveau de la rainure des ongles a permis à LANGE et coll. (1974) d'objectiver des dilatations ampullaires du lacis capillaire, comparables à celles décrites dans les syndromes de Raynaud, chez 4 malades présentant des troubles angioneurotiques, mais pas de syndrome de Raynaud. Par contre, MISGELD (1973) n'observe aucune anomalie du lit vasculaire chez un malade porteur d'AOL, mais qui n'avait travaillé qu'avec des polymères.

- l'ARTERIOGRAPHIE des membres supérieurs, réalisée par voie fémorale ou par ponction de l'artère humérale, montre habituellement une bonne opacification des gros troncs artériels, mais LANGE et coll. (1974) signalent chez 2 des 7 patients radiographiés, un rétrécissement du calibre des artères radiales et cubitales. MOULIN et coll. (1974) observent dans leur première observation une thrombose de l'artère cubitale au niveau de l'os crochu. C'est surtout au niveau des doigts et de la région distale de la main qu'apparaît une diminution de la vascularisation. Seul MISGELD (1973) n'observe pas d'altération vasculaire morphologique.



Pour d'autres auteurs, il existe un rétrécissement de la lumière de l'arcade palmaire et une absence d'opacification des collatérales (LANGE et coll., 1974), ou des irrégularités pariétales avec alternance de dilatations et de sténoses des petites branches, notamment de plusieurs artères interosseuses (MOULIN et coll., 1974) ; ADAMS (1972) rapporte même une absence d'opacification de l'arcade palmaire dans un cas.

En aval, l'opacification est retardée, traduisant un ralentissement circulatoire dans les artères digitales.

Pour la plupart, elles sont fines et grêles, rétrécies par une sténose diffuse, relativement uniforme ; mais, par endroits, existent des sténoses segmentaires accentuées et des occlusions subtotales, surtout au niveau des phalanges proximales et moyennes, qui aboutissent à des occlusions segmentaires complètes, à une absence d'imprégnation des collatérales, voire à une absence de remplissage des artères sur toute la longueur du doigt, d'après les observations de LANGE et coll. (1974). Pour ces auteurs, puis PRESTON et coll. (1976) le réseau vasculaire des phalanges distales paraît beaucoup plus dense dans le territoire des AOL, cet aspect pourrait tenir au refoulement des artères distales, consécutif au raccourcissement des phalanges terminales observé sur les doigts où l'ostéolyse a beaucoup progressé. Dans l'ensemble, les doigts sans AOL ont des altérations vasculaires moins marquées, mais il n'apparaît pas de corrélation étroite entre les altérations vasculaires observées et le nombre et la gravité des AOL.

Il semble exister un rapport entre la durée d'exposition et l'importance des découvertes angiographiques comme en témoigne une observation de LANGE et coll. (1974) ; après onze ans d'exposition, le patient garde des images d'AOL non consolidées et, à l'artériographie, d'importantes anomalies vasculaires (rétrécissement intense de tous les vaisseaux de l'arcade palmaire, occlusions totales).

Ces aspects radiographiques correspondent, pour BENOIT (1967) et MOULIN et coll. (1974), à une vasoconstriction distale intense sans image d'artérite vraie ; ils rappellent les altérations rencontrées dans les syndromes de Raynaud de différentes origines, mais apparaissent nettement moins marqués que dans les sclérodermies.

2.1.4.3. : Apport de la thermométrie et de la thermographie cutanée

Afin d'objectiver ces atteintes vasculaires, des mesures de la température cutanée ont été réalisées par des techniques de thermométrie de surface et de thermographie infrarouge (IR).

En effet, la température cutanée étant principalement conditionnée par le débit sanguin, une modification de cette température peut traduire des troubles de la dynamique circulatoire dans le territoire intéressé.

La thermographie infrarouge en permet une mesure indirecte par enregistrement des radiations infrarouges émises par la surface cutanée ; elle en donne également une visualisation par des clichés en noir et blanc ou, mieux, en couleur, sur lesquels les plages de teintes différentes reflètent les écarts de température entre les territoires cutanés ; l'écart de température séparant deux isothermes peut être fixé par réglage de l'appareil à 0,5 , 1 ou 2°C, et l'on peut obtenir, par ce procédé, une véritable carte thermique des mains et, par conséquent, des indications sur l'état circulatoire local.

Dans le cadre des manifestations dues au C.V. cet examen a déjà permis d'objectiver des troubles vasculaires des extrémités. ANGHELESCU et coll. (1969) ont noté, par thermométrie cutanée, une hypothermie de 4°C de la face dorsale des mains et également chez 3 des 8 sujets atteints, une hypothermie des pieds. Pour LANGE et coll. (1974), sur 7 patients accusant une hypersensibilité des mains au froid, l'abaissement de la température cutanée était net chez six sujets, jusqu'à 10° C au-dessous de la température normale ; le test d'exposition au froid, par trempage des mains durant 15 minutes dans de l'eau courante, déterminait, chez 4 des 13 patients examinés, un syndrome de Raynaud, et le temps de réchauffement des mains après cette épreuve se trouvait très allongé (jusqu'à 60 minutes) chez neuf d'entre eux.

RETY et LAZARD ont publié en 1974 les résultats des premières thermographies IR des mains pratiquées chez des ouvriers des deux usines de polymérisation (usines A et B) dont ils assurent la surveillance médicale ; la thermographie s'est révélée normale chez deux sujets témoins , et nettement perturbée chez 4 ouvriers atteints d'acroostéolyse avec persistance des anomalies même après recalcification des lésions osseuses.

Cet examen a paru intéressant pour la reconnaissance médico-légale tardive d'AOL consolidées, pour l'établissement d'un diagnostic précoce des troubles vasculaires, voire peut-être pour le dépistage à l'embauche des sujets porteurs d'atteintes vasculaires latentes.

D'autres examens ont été pratiqués depuis, soit un total de 43 thermographies qui permettent de mieux apprécier l'intérêt de cette technique pour la surveillance du personnel exposé au C.V.

Ils ont été réalisés dans deux hôpitaux différents, par le Professeur SCHMITT (Lyon) pour les ouvriers de l'usine A (cas 1 à 13), et par le Docteur AMALRIC (Marseille) pour ceux de l'usine B (cas 14 à 43).

L'appareillage utilisé est le même, il s'agit d'une caméra infra-rouge AGA 680 Thermovision Médical.

Pour éviter les réactions vasomotrices, les patients ne doivent pas fumer pendant l'heure qui précède l'examen et ils s'acclimatent à l'ambiance thermique pendant au moins 15 minutes. C'est la face dorsale des mains qui est exposée à la caméra. Pour les sujets de l'usine A, les examens thermographiques ont parfois été confrontés à des mesures de la thermométrie cutanée de surface au moyen du bolomètre de HEIMANN.

Chez un sujet de l'usine B (cas 26) a été pratiquée également une épreuve dynamique pour apprécier la dynamique vasculaire fonctionnelle ; elle se réalise en deux temps après une thermographie standard de référence : refroidissement par immersion des mains pendant dix minutes dans de l'eau à 10°C, séchage par ventilation pendant cinq minutes à l'air ambiant, puis réchauffement par immersion des mains pendant dix minutes dans de l'eau à 33°C, suivi également d'un séchage par ventilation à l'air ambiant durant cinq minutes.

Tous les patients examinés sont des hommes.

L'âge, le temps écoulé depuis le début de l'exposition au C.V., la durée de l'exposition au C.V., la symptomatologie éventuellement présentée par les patients sont précisés dans le tableau n° 17 aux côtés des données de la thermographie.

- RESULTATS :

Chez les témoins ne présentant aucun trouble vasculaire, l'examen thermographique fait habituellement apparaître des zones très chaudes au niveau de la face dorsale de la main et des extrémités des doigts, là où la vascularisation est plus abondante que sur le reste des doigts, la température est de l'ordre de 32° à 33° C (cas 8, 11, 27, 28, 43 des thermographies : therm.).

a) Chez les 6 patients atteints d'AOL :

Chez les six malades (therm. 1, 2, 3, 4, 14, 15), les thermographies traduisent toujours un abaissement de la température cutanée, au moins localisé à quelques doigts. Les anomalies les plus nettes sont retrouvées chez les deux

PATIENT	AGE	DELAI depuis le début de l'exposition	DUREE d'exposition au C.V.	SYMPTOMATOLOGIE clinique et radiographique des mains	DONNEES THERMOGRAPHIQUES et THERMOMETRIQUES (T.S.)	
					MAIN GAUCHE	MAIN DROITE
USINE A 1 - MOR.R.	36 ans	8 ans	5 ans	-Doigts sclérodermiformes et pseudohippocratiques -Phénomènes de Raynaud; Paresthésies des doigts depuis 7 ans; -AOL recalcifiée des 4è et 5è doigts des 2 mains. -AOL évolutive des 6 autres doigts (cas 1)	-Image du pouce normale (31°C) -Hypothermie des 4 derniers doigts, plus nette au niveau des 3è et 4è doigts: 30°C - 2è doigt 29°C - 5è doigt : 29°5 C - TS (température de surface) : idem	-Image du pouce normale (31°C) -Hypothermie des 4 derniers doigts, plus nette au niveau du 5è doigt ; 3è et 4è doigts 30°5 C - 2è doigt : 30°C - 5è doigt : 28°C ; TS (température de surface) : idem
	38 ans	10 ans	5 ans	-Doigts sclérodermiformes ; -Phénomènes de Raynaud -Paresthésies des doigts -AOL évolutive du 2è doigt gauche -AOL recalcifiée des 9 autres doigts	-Image normale du pouce (32°C à l'extrémité) -Image subnormale des 3è, 4è et 5è doigts (30°C) -Légère hypothermie du 2è doigt (29°C). TS moyenne : dos de la main 30,5°C, doigts 30°C	-Image normale du pouce (32°C) -Image subnormale des 2è, 3è et 4è doigts (31 à 30°C) -Légère hypothermie du 5è doigt (29°, 5) TS moyenne : dos de la main 31°C, doigts 30,2°C
- GEN.J.	34 ans	9 ans	7 ans	-Doigts sclérodermiformes -Phénomènes de Raynaud exceptionnels depuis 7 ans - AOL recalcifiée des 2 médus (cas 2)	-Hypothermie progressive de tous les doigts- dos de la main : 29,5°C phalanges proximales 28°C - phalanges moyenne 27°C - phalanges distales 26°C (TS : dos de la main 29,5°C, phalanges distales 26°C)	-Hypothermie progressive de tous les doigts passant de 31°C depuis le dos de la main, à 26° C à l'extrémité des doigts (TS : dos de la main 31°C phalanges distales 26°C)

3 - GON. A.	40 ans	2 ans 1/2	2 ans 1/2	-Doigts sclérodermiformes -Troubles vasomoteurs depuis 1 an 1/2 -AOL évolutive de 7 doigts (intégrité osseuse des 1er et 4è doigts gauches, et 4è doigt droit (Cas 3)	-Image normale des 4 premiers doigts : 31 à 32°C -Hypothermie du 5è doigt : 29°C	-Image normale des 1er et 3è doigts -Légère hypothermie du 2è doigt : 30°C -Hypothermie des 4è et 5è : 29°C
	42 ans	4 ans 1/2	2 ans 1/2	-Doigts sclérodermiformes -Troubles vasomoteurs -AOL recalcifiée des 2è et 5è doigts gauches et des 3 premiers doigts droits -AOL évolutive du 3è doigt gauche et du 5è doigt droit	-Image normale des 1er et 3è doigts : 32°C -Aspect subnormal des 2è et 5è doigts : 31°C -Légère hypothermie du 4è doigt : 30°C TS moyenne : main : 30,8°C doigts : 30,8°C	-Image normale des 4 premiers doigts -Aspect subnormal du 5è doigt : 31°C TS moyenne : main : 31,6°C doigts : 32,3°C
4 - BRA.R.	36 ans	3 ans 1/2	2 ans 1/2	-Doigts sclérodermiformes -Phénomènes de Raynaud (respectant les pouces) depuis 1 an 1/2 -AOL recalcifiée du 3è doigt gauche et du 5è doigt droit -AOL évolutive des 2è, 4è, 5è doigts gauches et 2è, 3è, 4è doigts droits (cas 4)	-Nette hypothermie de la face dorsale de la main et surtout de tous les doigts TS moyenne : Dos de la main : 28°C des doigts : 23°C (TS : face dorsale des doigts du témoin 32°C)	- comme à gauche
5 - MOI.J.	46 ans	17 ans	5 ans	- Phénomènes de Raynaud apparus 14 ans plus tôt - Doigts chauds non douloureux à l'époque de la thermographie	- Discrète hypothermie des 4è et 5è doigts	- Discrète hypothermie du 5è doigt

- 102-

Tableau n° 17 (suite)

6 - MAC.A.	24 ans	5 ans	5 ans	-acrosyncopes et douleurs digitales au froid depuis 1 an	-Hypothermie progressive de tous les doigts (gradient thermique aux extrémités : -3°C par rapport au dos de la main)	- comme au gauche
7 - GLE.F.	32 ans	4 ans 1/2	4 ans 1/2	-Hypoesthésie des 2 ^e et 3 ^e doigts D.; douleurs des articulations interphalangiennes depuis 2 ans -Pas de phénomènes vasomoteurs. Mains froides au toucher	-Hypothermie progressive des phalanges de tous les doigts dos de la main : 29°C Phalange proximale : 28°C Phalange distale du pouce : 28°C -Phalange distale des autres doigts : 26,5°C TS moyenne : main : 29°C doigts : 26,5°C	- comme à gauche TS moyenne ; main : 29°C doigts : 27°C
8 - PEI.P.	45 ans	10 ans	10 ans	NEANT	Normale	Normale
9 - SIR.Y.	28 ans	5 ans	5 ans	NEANT	-Nette hypothermie de tous les doigts, moins marquée sur le pouce	- comme à gauche
10 - DAC. J.	37 ans	4 ans	5 ans	NEANT	-Nette hypothermie de tous les doigts	- comme à gauche
11 - LAR. E.	23 ans	3 ans	3 ans	NEANT	Normale	Normale
12 - TEL. M.	28 ans	10 mois	10 mois	NEANT	-Hypothermie progressive de tous les doigts	- comme à gauche
13 - GON.E.	26 ans	9 mois	9 mois	NEANT	-Discrète hypothermie du 5 ^e doigt	-Discrète hypothermie des 2 ^e et 5 ^e doigts

14 - LIA.A. USINE B	49 ans	15 ans	7 ans	-Doigts sclérodermiformes et pseudohippocratiques - Persistance des phénomènes de Raynaud depuis 14 ans - AOL recalcifiée des 3è, 4è, 5è doigts G. et 1er, 2è, 3è, 4è et 5è doigts D. (avec pseudarthrose du pouce droit (Cas 5)	- Image normale des 1er et 3è doigts. Nette hypothermie des 2è et 4è doigts (-2°C par rapport au dos de la main) - Coté cubital du dos de la main plus froid de 1°C par rapport au côté radial	-Image normale des 1er, 3è et 4è doigts -Hypothermie des 2è (-2°C) et 5è doigts (-3°C par rapport au dos de la main) -Dos de la main : comme à gauche
15 - MAS. D.	43 ans	10 ans	3 ans	-Doigts sclérodermiformes. - Persistance de phénomènes de Raynaud malgré une sympathectomie latérale depuis 8 ans. -AOL recalcifiée du 2è doigt G. et du 1er doigt D. (Cas 6)	- Hypothermie progressive des cinq doigts	- Aspect thermographique normal
16 - FIG.R.	42 ans	17 ans	11 ans	- Index gauche froid et douloureux au tapotement - Acrosyncopes depuis 3 ans (radiographies normales)	-Hypothermie des 4 derniers doigts plus marquée sur les 2è, 4è et 5è doigts (-3°C par rapport au dos de la main)	- Hypothermie des 3 derniers doigts (-2°C par rapport au dos de la main)
17 - CHA.H.	58 ans	19 ans	16 ans	- Phénomènes de Raynaud persistant depuis 18 ans, après sympathectomie -Pas d'AOL à la radiographie	- Hypothermie des 5 doigts prédominant sur les 2 phalanges distales des 2è et 4è doigts (-2°C par rapport au dos de la main)	- Nette hypothermie des 3è, 4è et 5è doigts

Tableau n° 17 (suite)

18 - GHI.A.	38 ans	15 ans	15 ans	Néant	- Amputation thermique des 4 derniers doigts (différence de température supérieure à 6°C par rapport au dos de la main)	- Amputation thermique des 2 phalanges distales des 4è et 5è doigts. Hypothermie des 3 premiers doigts (-5°C par rapport au dos de la main)
19 - ETI. A.	37 ans	14 ans	14 ans	Néant (à la radiographie calcifications artérielles des 4 membres)	- Aspect normal	- Légère hypothermie des 5 doigts (-2°C par rapport au dos de la main)
20 - RIC.J.	40 ans	11 ans	11 ans	Néant	- Hypothermie progressive du 2è doigt (-2°C) et surtout du 5è doigt (-3°C par rapport au dos de la main)	- Comme à gauche
21 - GHI.F.	33 ans	11 ans	11 ans	Néant	- Hypothermie progressive des 2 phalanges distales des doigts	- Comme à gauche
22 - DUC. A.	33 ans	10 ans	10 ans	Néant	- Hypothermie des 1er et 4è doigts (-4°C) et surtout des autres doigts (gradient thermique supérieur à 6°C avec le dos de la main)	- comme à gauche
23 - AUR.G.	28 ans	10 ans	10 ans	Néant	- Légère hypothermie des 3è, 4è et 5è doigts (-2°C par rapport au dos de la main)	- Légère hypothermie des 4è et 5è doigts (-2°C)
24 - RUI.G.	25 ans	7 ans	7 ans	Néant	- Nette hypothermie de tous les doigts, plus marquée sur le 5è (-3°C par rapport au dos de la main)	- Nette hypothermie, plus marquée sur les 3è, 4è et 5è doigts (-3°C)

25 - BRO.C.	26 ans	6 ans	6 ans	Néant	- Discrète hypothermie du 5 ^e doigt (-2°C par rapport au dos de la main)	- Aspect normal.
26. PEL.G.	24 ans	6 ans	6 ans	- Acrosynopes dans l'eau froide	- Discrète hypothermie des 4 derniers doigts (-2°C par rapport au dos de la main) -Epreuve dynamique, : image normale 15 minutes après exposition à l'eau froide qui avait déterminé une amputation thermique des deux mains, cette réponse traduit une bonne récupération fonctionnelle.	- Discrète hypothermie des 3 derniers doigts - comme à gauche
27 - NEF.M.	48 ans	4 ans	4 ans	Néant	- aspect normal	- aspect normal
28 - SAL. B.	42 ans	3 ans	3 ans	Néant	- aspect normal	- aspect normal
29 - CAP.P.	19 ans	3 ans	3 ans	Néant	- Hypothermie du 5 ^e doigt et du bord cubital de la main (-3°C par rapport au dos de la main)	- aspect normal
30 - PAO.R.	19 ans	10 mois	10 mois	Néant	- Hypothermie progressive de tous les doigts (-2°C par rapport au dos de la main)	- Comme à gauche
31 MAS.M.	30 ans	7 mois	7 mois	Néant	-Amputation thermique des 4 derniers doigts (-7°C par rapport au dos de la main)	- Hypothermie du 1 ^{er} doigt (-2°C par rapport au dos de la main) - Amputation thermique des 4 derniers doigts (-7°C par rapport au dos de la main)

Tableau n° 17 (suite)

32 - RIC. B.	22 ans	6 mois	6 mois	Néant	- Discrète hypothermie du 2 ^e doigt (-1°C par rapport au dos de la main)	- Aspect normal
33 - BOY.M.	23 ans	5 mois	5 mois	Néant	- Aspect subnormal	-Hypothermie des 2 phalanges distales des 4 ^e et 5 ^e doigts (-5°C par rapport au dos de la main)
34 - DAC. A.	26 ans	5 mois	5 mois	Néant	- Hypothermie progressive à partir de la moitié distale du dos de la main	-Hypothermie des 1 ^{er} et 2 ^e doigts - Amputation thermique des 3 ^e , 4 ^e et 5 ^e doigts
35 - BER. J.	24 ans	AVANT EXPOSITION AU C. V. 2 mois 2 mois		Néant	-Hypothermie progressive des 4 derniers doigts - Hypothermie des extrémités digitales (-3°C) à partir de la phalange moyenne ; mais l'hypothermie est moins prononcée que lors du 1 ^{er} examen avant exposition	- Hypothermie progressive des 2 derniers doigts - Comme à gauche
36 - REY.A.	23 ans	2 mois	2 mois	Néant	- Hypothermie digitale progressive (-4°C à l'extrémité par rapport au dos de la main)	- Comme à gauche
37 - MAR.R.	23 ans	2 mois	2 mois	Néant	- Hypothermie digitale progressive (-3°C à l'extrémité par rapport au dos de la main)	- Hypothermie digitale progressive moins prononcée qu'à gauche (-2°C à l'extrémité par rapport au dos de la main)
38 - MAR. F.	46 ans	4 jours	4 jours	Néant	- Amputation thermique des doigts, de la main (hypothermie supérieure à 8°C, par rapport à un examen normal)	-Amputation thermique de la main et des doigts ; seule la colonne du pouce est un peu chaude.

39 - LOR.L.	22 ans	Non exposé au C.V.	Néant	-Hypothermie modérée du 2 ^e doigt (-3°C) et des 3 ^e et 4 ^e doigts (-4°C), et surtout du 5 ^e doigt (-8°C par rapport au dos de la main	- Comme à gauche
40 - BAR.R.	35 ans	Non exposé au C.V.	- Cicatrices de brûlures - sensibilité au froid	- Amputation thermique des doigts et de la moitié distale de la main (Hypothermie de 10°C par rapport à un examen normal)	- Comme à gauche
41 - CHA. P.	33 ans	Non exposé au C.V.	Néant	- Hypothermie progressive des 4 derniers doigts (-5°C à l'extrémité par rapport au dos de la main)	- Hypothermie progressive des 5 doigts (-5°C par rapport au dos de la main)
42 - DAY. G.	25 ans	Non exposé au C.V.	Néant	- Hypothermie des 2 phalanges distales des doigts (-2°C à l'extrémité par rapport au dos de la main)	- Comme à gauche
43 - DIG.D.	24 ans	Non exposé au C.V.	Néant	- Aspect Normal	- Aspect Normal

patients (therm 2 et 4) où les manifestations cliniques sont relativement récentes (8ans : therm.n°2 et 1 an : therm.n° 4) ; il s'agit d'hypothermie très nette du dos de la main (29,5° et 28° C au lieu de 32° C chez un sujet témoin placé dans les mêmes conditions), et, surtout, des extrémités digitales, (26°C, therm.n° 2 - 23°C, therm.n° 4) - soit un gradient thermique de 10°C par rapport à un examen normal.

Toutefois, les anomalies thermographiques ne montrent pas de corrélation avec l'importance des dégâts osseux d'AOL. Des doigts encore atteints d'AOL évolutive peuvent présenter un aspect thermographique normal (therm.n°1 : aspect des pouces ; therm.n° 3 : aspect des 2è et 3è doigts gauches et des 1er et 3è doigts droits) ; chez ces deux patients, les troubles vasomoteurs ont débuté depuis plus de deux ans ; on pourrait supposer alors que la thermographie témoigne d'une bonne revascularisation de ces doigts, préalable à la reconstruction osseuse.

Mais on ne trouve pas systématiquement une récupération de la température cutanée d'un doigt avant la recalcification totale des lésions osseuses, plusieurs thermographies montrent une persistance de l'hypothermie digitale alors que sur les doigts correspondants les phalangettes se sont recalcifiées (therm.n° 1 ; 5° doigt droit - therm.n° 2 : médius des deux côtés - therm.n° 14 : 4 et 5° doigts gauches, 2è et 5è doigts droits - therm.n° 15 : 1er et 2è doigts gauches).

Il n'existe pas non plus un parallélisme étroit entre l'aspect thermographique des doigts et les manifestations cliniques. Ainsi des doigts montrent une hypothermie à l'examen alors qu'ils sont respectés par les troubles vasomoteurs (therm.n° 4 pour les pouces). Inversement, après plusieurs années d'évolution, certains patients (therm.n° 1, 3, 14 et 15) présentent un examen thermographique normal au niveau de plusieurs doigts où se manifestent encore des troubles vasomoteurs aigus.

Bien que l'on ne retrouve pas une corrélation étroite entre le degré d'atteinte clinique ou radiologique des doigts et leur aspect thermographique, cet examen reste perturbé, au moins en partie, chez tous les malades même après reconstruction des lésions osseuses (therm.n° 2, 14 et 15) et après une longue évolution clinique (7 ans, therm.n° 1 et 2; 8 ans, therm.n° 15 ; 14 ans, therm.n° 14) et ceci en dehors des accès vasomoteurs.

b) Chez les 6 patients présentant des troubles vasculaires fonctionnels sans AOL

L'examen thermographique rend compte d'une hypothermie digitale marquée

chez cinq patients (therm.n° 6, 7, 16, 17 et 26). L'hypothermie est modérée et n'affecte que les auriculaires et l'index gauche dans un autre cas, mais chez ce sujet (therm.n° 5) les troubles fonctionnels ont débuté 14 ans plus tôt, ils sont devenus exceptionnels et les doigts sont chauds à l'examen clinique. La thermographie infrarouge objective donc dans tous les cas les troubles fonctionnels présentés par les patients même lorsque ceux-ci ne se sont manifestés qu'exceptionnellement six ans plus tôt (therm.n° 2). Mais elle ne permet pas un diagnostic étiologique catégorique, car les aspects rencontrés ne sont pas différents de ceux que l'on observe dans les syndromes de Raynaud d'autres origines.

c) Chez les 26 patients exposés au C.V., mais sans troubles fonctionnels.

Les examens thermographiques sont perturbés, témoignant d'une hypothermie partielle affectant un ou plusieurs doigts, chez dix patients (therm.n° 13, 18, 20, 22, 23, 25, 29, 31, 32, 33). Il ne semble pas cependant que la thermographie objective ici une atteinte vasculaire latente au début, puisqu'aucun de ces patients n'a présenté de symptomatologie fonctionnelle dans les 18 mois de surveillance ultérieure. Il n'a pas été retrouvé non plus de cause organique locale ou générale, susceptible d'occasionner des troubles vasculaires périphériques -(bloc cervical, syndrome des scalènes, du canal carpien...) ni d'exposition importante aux vibrations.

Les examens ne sont entièrement normaux que chez quatre patients (therm.n° 8, 11, 27, 28) ; chez les douze autres sujets de cette catégorie (therm.n° 9, 10, 12, 19, 21, 24, 30, 34, 35, 36, 37, 38) les examens montrent une hypothermie progressive ou globale de tous les doigts ; cet aspect se retrouve également chez des sujets qui n'ont jamais été exposés au C.V.

d) Chez les 5 patients qui n'ont jamais été exposés au C.V.

Une seule thermographie est normale ; les quatre autres objectivent une hypothermie progressive globale des mains.

- DISCUSSION :

Ces résultats anormaux chez des sujets non exposés ou ne présentant aucun trouble fonctionnel rendent compte des limites de la thermographie infrarouge réalisée dans les conditions habituelles citées plus haut. Cet examen d'une innocuité totale, paraissait prometteur pour le dépistage de sujets déjà porteurs de troubles vasculaires des extrémités à l'embauche ou pour l'établissement d'un document initial de référence qui permettrait par comparaison d'imputer au C.V. des troubles subjectifs apparus après un certain temps d'exposition professionnelle.

Mais seuls pourraient être pris en considération les examens initiaux normaux à condition encore que les examens ultérieurs soient effectués dans les mêmes conditions. En effet, les thermographies peuvent apparaître très différentes d'un sujet à l'autre en raison des variations individuelles du seuil de la vasomotricité cutanée. Certains individus présentent une vasoconstriction pour une température inférieure à 20°C, d'autres sont déjà en vasoconstriction à 25°C. La sudation influence également les aspects thermographiques.

De plus, chez un même sujet, existent de grandes variations d'un moment à l'autre en fonction de la température ambiante et de l'atteinte d'un régime thermique stable ; or le temps d'équilibration entre la température cutanée et la température ambiante peut être très long et atteindre jusqu'à 60 minutes. Il apparaît donc que la thermographie standard effectuée dans une ambiance thermique de 21°C avec un temps d'acclimatation de 15 minutes seulement, risque de donner des images difficiles à interpréter ou même des aspects d'hypothermie digitale en excès que l'on ne peut différencier d'images objectivant des troubles vasculaires certains.

Ceci explique la fréquence des perturbations thermographiques retrouvées chez les sujets ne présentant pas de trouble fonctionnel ou non exposé au C.V. Si l'on s'en tenait aux résultats obtenus, on serait amené à écarter du risque tous les sujets sauf quatre ; cette méthode standard ne saurait donc être utilisée systématiquement et de façon isolée pour le dépistage de sujets déjà porteurs de troubles vasculaires à l'embauche, ni pour la surveillance périodique du personnel exposé au C.V. car il existe encore trop d'inconnues pour son interprétation.

Elle ne constitue actuellement qu'un examen complémentaire pour confirmer une atteinte vasculaire ; elle doit être confrontée aux examens cliniques et paracliniques (radiographies du squelette, éventuellement artériographie, biomicroscopie).

Pour faire de la thermographie infrarouge, un examen de dépistage systématique, il faudrait, soit utiliser les épreuves dynamiques fonctionnelles avec le temps nécessaire au réchauffement des doigts après exposition au froid qui sont à même de montrer les capacités fonctionnelles de la vascularisation locale, soit opérer après un temps d'équilibration prolongé (au moins 30 minutes) dans une ambiance thermique neutre qui est de l'ordre de 30°C pour un sujet au repos ; l'écueil de ces deux méthodes devient alors le temps nécessaire à l'examen. Une autre difficulté pratique tient au fait que l'examen ne peut être réalisé qu'en milieu hospitalier, car le matériel complexe et onéreux qu'il exige, ne peut être installé dans un service médical d'usine.

La thermographie infrarouge apparaît donc comme un examen sans danger, facilement accepté par les patients et capable, d'objectiver en dehors de tout accès vasomoteur les troubles vasculaires consécutifs à l'exposition professionnelle au C.V., qu'ils soient isolés ou associés à des lésions osseuses, qu'ils soient récents ou anciens.

Elle offre ainsi un intérêt médicolégal pour la reconnaissance tardive d'AOL recalcifiées, en fournissant durablement un document objectif des troubles vasculaires associés aux lésions osseuses.

Mais réalisée dans les conditions habituelles décrites plus haut, elle ne représente actuellement qu'un examen complémentaire dans la démarche diagnostique, elle ne peut être utilisée isolément pour le dépistage des troubles vasculaires latents puisqu'elle donne également des images anormales chez des sujets témoins.

2.1.4.4. L'examen du fond d'oeil

L'atteinte vasculaire distale a conduit à rechercher s'il n'existait pas une angiopathie généralisée, notamment une atteinte du fond d'oeil. Cet examen a été pratiqué chez des malades atteints d'acrosyndromes et de façon systématique chez les sujets d'une usine de polymérisation (Usine B)

- A - Examens systématiques sur le personnel d'usine:

290 examens du fond d'oeil (F.O.) ont été effectués sur le personnel de l'usine B ; les sujets examinés sont attachés aux ateliers de synthèse et de polymérisation du C.V., ou bien sont d'anciens ouvriers de ces ateliers.

Les examens ont été pratiqués sans dilatation (Docteur MARIN', médecin ophtalmologiste), entre 17 et 18 heures, alors que les patients étaient au travail depuis plus de 5 heures.

Les résultats sont reportés dans le tableau n° 18 en fonction de l'âge et du temps d'exposition des sujets.

Certaines anomalies observées rarement ne sont pas transcrites dans le tableau; il s'agit de papilles larges et pâles (retrouvées cinq fois), décolorées (1) , larges et excavées (1) ; d'une papille présentant une petite plage atrophique (1), d'exsudats hémorragiques avec plage dégénérative (1) ; de néovaisseaux (1) et, chez un patient , d'un corps flottant du vitré.

182 patients ont un fond d'oeil normal ; 108 présentent des anomalies de différents types qui peuvent d'ailleurs être associées ; 36 fois (12,4%) les

Tableau n° 18 - EXAMENS DU FOND D'OEIL

TEMPS D'EXPOSITION AU C.V.	TRANCHE D'AGE EN ANNEES	NOMBRE DE SUJETS EXAMINES	SUJETS SANS ANOMALIE AU F.O.	SUJETS AVEC ANOMALIE(S) AU F.O.	PAPILLES CONGESTIVES	VEINES DILATEES	ARTERES BRILLANTES	ARTERES FINES et/ou SPASMEES	SIGNE DU CROISEMENT
< 1 an	< 35 > 35 < 50 > 50	11 0 0 0	9	2		2	1		
> 1 an	< 35	29	23	6	3 +1 à bords flous	3	2		
< 5 ans	> 35 < 50 > 50	11 3	5 2	6 1	1	6 1	2 1	1	1
> 5 ans	< 35	22	12	10	1	8	3	1*	
< 10 ans	> 35 < 50 > 50	14 8	8 4	6 4	2 +1 OG/P. à bords flous	2 3	2 3	2 1	
> 10 ans	< 35	21	14	7		6	2		
< 15 ans	> 35 < 50 > 50	65 9	41 4	24 5	1 1	17 2	5 1	3 3	
> 15 ans	< 35	2	1	1				1	
< 20 ans	> 35 < 50 > 50	42 15	23 9	19 6	3	13 4	5 2	4 2	
> 20 ans	< 35 > 35 < 50 > 50	0 21 17	16 11	5 6		4 4	2 5	3	2
		290	182	108 *	12 (4,3%) 2 à bords flous (0,7%)	75 (25,8%)	36 (12,4%)	21 (7,2%)	5 (1,7%)

* : plusieurs anomalies au fond d'oeil peuvent être associées chez un même sujet.

artères apparaissent brillantes ; dans 9 cas, elles sont à la fois fines et/ou spasmées. Au total, 21 sujets (7,2%) ont des artères fines et/ou spasmées qui s'associent dans 5 cas (1,7%) à un signe du croisement. Ces anomalies ont donc une incidence faible, elles s'observent beaucoup plus fréquemment chez des sujets âgés, parmi lesquels huit sont hypertendus ; il semble alors qu'elles puissent résulter plus d'un processus de sénescence que de l'exposition au C.V.

Dans 2 cas (0,7%), les papilles ont des bords flous, dans 12 cas, elles sont congestives, et dans 6 de ces cas, associées à des veines dilatées. Les veines dilatées constituent l'anomalie la plus fréquemment observée ; associées 19 fois à des artères brillantes, elles se retrouvent chez 75 patients (25,8 %), aussi bien après une exposition courte que prolongée et aussi bien chez les jeunes que chez les sujets âgés. Ces aspects ne montrent donc pas de corrélation avec le temps d'exposition au C.V. ; de plus, ils ne sont pas spécifiques et peuvent s'expliquer par la fatigue occasionnée par plusieurs heures de travail. Au vu de ces résultats, il paraît là aussi difficile de compter sur le fond d'oeil comme moyen de détection systématique d'éventuelles atteintes vasculaires dues au C.V. ; mais il serait prématuré de condamner le fond d'oeil, avant que de plus larges études n'aient été réalisées, car c'est un examen sans risque, qui peut être réalisé au service médical des usines.

Une étude de SUCIU et coll. (1975) sur l'aspect du fond d'oeil et la tension de l'artère centrale de la rétine (TACR), donne également des résultats peu significatifs : -élévation de la T.A.C.R. sans modification du fond d'oeil dans deux cas, avec modification du fond d'oeil dans deux cas - T.A.C.R. normale dans 12 cas - abaissement de la T.A.C.R. dans 13 cas , notamment dans les cas où coexistent hypertension artérielle et atteinte hépatique.

Il s'agit là d'études systématiques, mais chez les sujets porteurs de troubles vasculaires des extrémités, les résultats n'apparaissent pas plus concordants.

- B - Chez les sujets atteints d'acrosyndromes

Les F.O. pratiqués chez 4 (cas 1, 5, 6, 7) des 14 cas français sont normaux même après l'accident hémiparétique présenté par l'un d'eux (MOULIN et coll. 1974). Il n'existe pas non plus d'anomalie dans le cas de MISGELD (1973), ni dans les deux cas de CORDIER et coll.(1966) qui ont présenté des étourdissements et des pertes de connaissance.

Par contre, ANGHELESCU et coll (1969) notent des spasmes artériolaires chez 4 de leurs 8 patients, dont deux étaient hypotendus à 10/6 cm Hg - TAKEUCHI et MABUCHI (1973) relèvent de légères modifications angiosclérotiques, mais le malade était hypertendu à 182/104 mm Hg.

Sur les dix patients examinés par LANGE et coll. (1974), six ont un fond d'oeil normal, deux des vaisseaux au trajet sinueux, un présente des artères nettement rétrécies avec signe du croisement, un autre un fond d'oeil hypertensif au stade 1. L'ophtalmodynamométrie, pathologique dans les deux cas, montre chez un patient une tendance à des spasmes vasculaires intracrâniens, chez l'autre, une élévation des résistances vasculaires intracrâniennes.

Donc, même chez les sujets atteints d'acrosyndromes, le fond d'oeil ne montre pas d'anomalie univoque, et ne peut servir de témoin aux lésions vasculaires périphériques.

2.1.5. - Les atteintes cutanées.

Les altérations cutanées qui constituent le deuxième volet du tryptique des acrosyndromes, se présentent sous plusieurs formes :

- infiltration sclérodermiforme des téguments
- nodules cutanés.
- raccourcissement et élargissement pseudohippocratique des phalangettes et des ongles.
- vésicules et coûtes, exceptionnellement décrites.

2.1.5.1. - L'infiltration sclérodermiforme des téguments.

Initialement décrite en 1963 par SUCIU et coll. chez 3% des 168 travailleurs examinés ; elle peut apparaître en dehors de tout contexte d'AOL, qui n'avait d'ailleurs pas été découverte à cette époque. ANGHELESCU et coll. (1969) la notent chez cinq de leurs huit patients atteints de syndromes de Raynaud, dont deux seulement ont une AOL ; LANGE et coll. (1974) la retrouvent en plus de six cas d'AOL, chez deux autres de leurs dix patients ; SUCIU et coll. (1975), chez des patients seulement affectés de syndromes de Raynaud ; d'après l'étude statistique de LILIS et coll. (1975), elle n'apparaît pas non plus toujours associée à des syndromes de Raynaud, puisqu'elle est présente chez 23 des 354 travailleurs (6,4%), dont 9 sont porteurs de troubles vasomoteurs et seulement 4 d'AOL.

Mais elle se trouve habituellement associée aux cas d'AOL, et sur les 14 travailleurs français, elle ne fait défaut que dans deux cas (cas 13 et 14).

Son installation, sur un mode insidieux, est concomitante ou à peine retardée par rapport aux premières manifestations angioneurotiques ; elle débute entre un an et 3 ans et demi après le début de l'exposition, avec un temps de latence moyen de 2 ans pour les 12 travailleurs atteints.

La peau des doigts s'épaissit, elle devient dure au toucher et difficile à pincer ou à mouvoir sur les plans profonds auxquels elle adhère. Dans les formes les plus marquées, les doigts infiltrés prennent un aspect succulent ou boudiné sur toute leur longueur, empêchant le glissement de l'alliance. Il en résulte pour le malade une sensation de tension ou d'engourdissement des doigts et parfois une gêne à la mobilisation des doigts, notamment pour effectuer des gestes fins. La coloration des téguments reste tributaire des phénomènes

vasomoteurs sous-jacents, mais l'extension ou la flexion forcée des doigts occasionnent une pâleur intense de la peau.

Le port des gants de travail a pu être à l'origine de sensations de doigts "morts" et froids alors même que l'ambiance de l'atelier était chaude (cas n° 4).

L'infiltration n'est pas uniforme sur tous les doigts ; dans le cas n° 3 par exemple, sur les index et les médus des deux mains, la peau est épaisse, difficile à pincer et même douloureuse à la pression surtout sur les faces latérales et palmaires; les deux pouces et l'auriculaire gauche ne sont presque pas modifiés, alors qu'il existe une acroostéolyse sous-jacente sur deux de ces doigts. Quelquefois peut exister une tuméfaction au niveau des articulations interphalangiennes (BENOIT, 1967), que DODSON et coll. (1971) considèrent comme un épaissement synovial ; ADAMS (1972) a également observé une tuméfaction des articulations métacarpophalangiennes apparue après 5 ans d'évolution, qui s'accompagne d'une légère déviation des doigts du côté cubital.

Les lésions s'étendent aux mains, aux avant-bras, parfois jusqu'aux coudes, comme le signalent MARKOWITZ et coll. (1972) et JÜHE et coll. (1972). Elles gagnent plus rarement le visage qui est discrètement bouffi, comme chez quatre patients (cas 1, 2, 6 et 7). Cette localisation a été aussi mentionnée par HARRIS et ADAMS (1967) dans leurs deux observations, par JÜHE et coll. (1972), puis LANGE et coll. (1975), chez trois de leurs huit malades. KOVAC et coll. (1969) signalent, eux, un oedème de la face et des paupières comme dans un cas de SUCIU et coll. (1963) qui notaient aussi une extension de l'oedème au cou et au thorax ; JAYSON et coll. (1976) le retrouvent chez leur malade au niveau des bras, du visage, du thorax, et des aisselles. L'atteinte des pieds a été observée chez deux malades (cas 6 et 7).

La pilosité est normale. Il n'existe pas de trouble de la pigmentation, ni d'angiomes ou de télangiectasies, sauf dans le cas rapporté par MISGELD (1973) ; l'examen des pulpes digitales ne montre ni gangrène, ni ulcération, ni cicatrice stellaire ; l'examen de la bouche et de la langue est normal, enfin une autre différence avec la sclérodermie généralisée tient à l'absence de lésion oesophagienne associée, confirmée par le transit baryté de l'oesophage (cas 3), et notamment en radiocinéma (cas 1).

2.1.5.2. Les Nodules sous-cutanés.

L'originalité des altérations cutanées de ces acrosyndromes tient à la survenue de nodules surajoutés à l'infiltration sclérodermiforme de la peau.

Mais ils ne lui sont pas toujours associés, WILSON et coll. (1967) ne les retrouvent que huit fois sur 31 cas, DODSON et coll. (1971) une fois sur quatre.

Nous ne les avons observés personnellement que dans quatre cas (cas 1,3,5,7) où ils ont succédé aux modifications sclérodermiformes avec un décalage d'environ 2 ans.

Alors que l'infiltration est étendue, uniforme, ces nodules sont bien délimités ; ils se présentent comme de petites papules régulières, planes ou granuleuses, mesurant de un à cinq mm de diamètre, nombreuses et répétées assez régulièrement sur le tiers distal de l'avant-bras à sa face antérieure (cas n° 3), ou encore comme des épaissements cutanés plus saillants et plus larges, pratiquement indolores à la pression, siégeant sur la face dorsale des doigts, souvent au niveau des articulations interphalangiennes, sur le dos de la main surtout sur son côté cubital, et sur l'avant-bras surtout à la partie distale de sa face antérieure (cas 1,3,5,7). Par endroits, il s'agit de plaques très saillantes par rapport au plan cutané, pouvant mesurer jusqu'à 5 cm de longueur, très irrégulières et formant des cordages sur la face antérieure du poignet et au-dessus des tendons fléchisseurs, au tiers distal de l'avant-bras (cas n° 1). MARKOWITZ et Coll. (1972) ont également observé des plaques au niveau du coude et des cordages épais sur la face dorsale du pied droit dans leur première observation.

Du fait de l'épaississement cutané sous-jacent, ils prennent une couleur ivoire ou blanchâtre, comme lorsqu'on pince la peau. HARRIS et ADAMS (1967) évoquent des nodules de type xanthomateux ; SUCIU et coll. (1975) les décrivent comme un aspect de "mucinoase papuleuse" ou de "lichen myxoedémateux" prenant des formes très différentes dans leurs trois premières observations, soit un aspect de miliaire au dos des mains, soit des micropapules (de la taille d'une tête d'épingle) confluant en placards sur l'avant-bras, soit des placards mal délimités sur les avant-bras, et des papules lenticulaires blanches et translucides sur le thorax.

Chez un patient (cas n° 3), ces nodules sont apparus alors que l'AOL était déjà installée sur sept phalangettes, et les téguments infiltrés depuis plus d'un an. Il avait été décroûteur pendant trente mois, avait interrompu son travail quatre mois après un bilan hospitalier, et il avait alors repris son activité à l'ensachage des poudres depuis plus de quatre mois, il était d'ailleurs très gêné par les douleurs des extrémités digitales pour saisir les sacs.

Ce sont d'abord des nodules larges et épais qui se sont installés sur la face dorsale de la deuxième phalange de l'index droit, des médius et des annulaires des deux mains, (il n'existe pas d'AOL sur les annulaires), ensuite des nodules lenticulaires, plus fins de 2 à 4 mm de diamètre sont apparus sur la face antérieure des avant-bras, au tiers distal où ils confluent à proximité du poignet et forment des petits cordages de 1 cm sur 2 mm. Mais ces nodules ont la propriété de pouvoir régresser ; chez ce même malade, ils ne sont pratiquement plus visibles sur les avant-bras neuf mois plus tard, ceux des doigts persistent, mais se sont un peu affaîssés.

Chez deux autres malades (cas 5 et 7), ils ont complètement disparu dans un délai inférieur à 11 et 6 ans respectivement. En cas de cordages, l'évolution paraît plus longue ; chez un patient (cas 1), on retrouve toujours après plus de 7 ans d'évolution un nodule dermique profond de la face antérieure des poignets où existaient précédemment de larges cordages cutanés, la peau alentour a repris sa souplesse ; mais la régression des lésions paraît se faire en sens inverse de leur mode d'extension, puisqu'aux doigts où l'atteinte a débuté, il persiste encore une infiltration cutanée et un nodule de plus de un centimètre de diamètre sur la face dorsale de la phalange proximale des deux auriculaires.

Toutefois leur disparition peut être beaucoup plus rapide comme en témoignent les observations de plusieurs auteurs : six mois pour le deuxième cas de HARRIS et ADAMS (1967), un an dans les deux cas de CORDIER et coll. (1966) et dans deux cas pour ANGHELESCU et coll. (1969), un an et demi pour le cas de TAKEUCHI et MABUCHI (1973).

L'infiltration sclérodermiforme sur laquelle ils ont évolué est, elle, beaucoup plus lente à régresser, mais la peau s'assouplit progressivement. On la retrouve encore après 15 ans d'évolution dans deux cas (n° 5 et 7), mais toujours elle a nettement régressé, les doigts paraissent désinfiltrés et l'alliance se remobilise après deux ans dans un cas (n° 3).

Dans les cas où elle a évolué une dizaine d'années, elle n'occasionne plus de gêne aux mouvements fins, et elle ne se reconnaît plus guère qu'à une légère raideur et à l'adhérence de la peau aux plans profonds ; elle a même pratiquement disparu dans trois cas (9,10,11) où elle n'était pas très marquée au début. Au niveau du visage, il semble que la régression soit plus rapide ; chez un patient (cas n° 1), la sensation de tension de la peau a disparu, puis les rides sont réapparues au bout de quatre ans.

2.1.5.3. Raccourcissement et élargissement pseudohippocratiques des phalangettes et des ongles.

- Chez huit patients, il existe un élargissement en massue de l'extrémité de un ou plusieurs doigts, cet aspect évoque les doigts en baguettes de tambour de l'hippocratisme digital mais, il s'en différencie par le raccourcissement manifeste des phalangettes, c'est l'aspect de "pseudoclubbing" décrit dans la littérature anglosaxonne.

Sur ces doigts, on peut observer également un raccourcissement et un élargissement de l'ongle ; dans des formes très marquées, l'ongle apparaît plus large que long, il devient très convexe et plonge vers la face palmaire, prenant lorsqu'il est strié longitudinalement (cas 1 et 5) un aspect en cascade.

Plus rarement, l'ongle est koïlonychique, concave, comme dans un cas de LANGE et coll. (1974), et chez un patient (cas n° 3) qui présente en outre un aspect de subluxation des phalangettes dont la face dorsale est tournée vers le côté cubital, sur les index et médus bilatéraux.

- L'étude comparative des radiographies des doigts montre qu'il existe une corrélation étroite entre cet aspect pseudohippocratique et l'importance des lésions osseuses. Nous l'avons observé sur des doigts où il existait parallèlement une ostéolyse touchant au moins le quart distal de la phalangette, même si la reconstruction osseuse n'est encore qu'ébauchée ; le raccourcissement est beaucoup plus net sur les doigts où l'ostéolyse a gagné la moitié ou les 2/3 distaux de la phalangette, et où apparaîtra ultérieurement un raccourcissement et un élargissement de la phalangette recalcifiée.

Ces observations sont en accord avec celles de KOVAC et coll. (1969), DODSON et coll. (1971), LANGE et coll. (1974) pour lesquels l'aspect hippocratique est consécutif au raccourcissement de la structure osseuse de la phalangette.

Pourtant, LANGE et coll. (1974) en observent un cas associé à une infiltration sclérodermiforme sans AOL, et curieusement, LILIS et coll. (1975) le retrouvent chez 31 des 354 travailleurs examinés (8,75%), dont 25 sont affectés de troubles vasculaires périphériques et 4 seulement porteurs d'AOL.

Quatre patients (cas 1,2,3,5) ont signalé un ralentissement de la croissance des ongles les premières années de la maladie, ainsi qu'une dureté extrême constatée chaque fois qu'ils ont voulu les couper. Chez deux patients (cas 1 et 8), nous avons observé sur les radiographies des mains une bordure calcifiée sur tout le pourtour des ongles, mais cette image n'a été retrouvée que temporairement, à une époque où l'ostéolyse n'était pas complètement reconstruite. A la différence des infiltrations et nodules cutanés, ces modifications distales ne régressent pas ; elles sont stables après plus de dix ans d'évolution (cas 5 et 12).

2.1.5.4. Formes particulières.

- Dans la deuxième observation de CORDIER et coll. (1966), le mode d'installation des lésions en plusieurs phases est particulièrement original ; le soir d'un accident du travail par dégagement de "gaz", le malade a été atteint d'une éruption prurigineuse, par endroits vésiculeuse, siégeant surtout à la face dorsale des articulations métacarpophalangiennes et des deuxième phalanges ; puis cette éruption s'est effacée en laissant place à des papules blanchâtres fermes, non prurigineuses, ayant tendance à confluer, recouvrant la face dorsale des doigts, des articulations métacarpophalangiennes et la tabatière anatomique ; l'évolution locale s'est faite en quatre mois durant lesquels sont apparus aussi douleurs et acroparesthésie.

Dans l'hypothèse d'une manifestation allergique aux poudres de PCV, ces auteurs ont pratiqué chez leurs deux patients une intradermoréaction avec du PCV qui s'est montrée négative.

- Des microvésicules ont aussi été observées par SUCIU et coll. (1963 et 1975). Pour eux, 80% des 168 travailleurs se seraient plaint d'une "dermatose transitoire" qu'ils n'ont pas retrouvée cliniquement au moment de l'examen. Les premiers symptômes consisteraient en un prurit isolé, retrouvé chez 4,8% des sujets ; plus tard apparaîtrait une "dermatose de contact" dans 4,4% des cas. Sur les parties découvertes, mains et visage, le prurit serait suivi d'une urticaire, et il surviendrait des papules, puis des microvésicules qui donneraient lieu à des croûtes étendues. Ces lésions disparaîtraient avec l'arrêt du travail et réapparaîtraient brutalement à la reprise du travail.

Un seul patient (cas 5) nous a signalé une dermatose eczématiforme pour laquelle il n'a pas consulté, il travaillait depuis un an dans le secteur polymérisation et manipulait des initiateurs peroxydiques qui ont peut être été à l'origine de ses lésions.

- FILATOVA (1974) a observé chez des décroûteurs, démangeaisons et sécheresse cutanée pour lesquelles il incriminait les poussières de PCV, et dans deux cas, au début de leur exposition, un érythème pâle sur lequel sont apparues des papules qui ont disparu sans traitement en un à trois mois.

- Comme dans un cas de DODSON et coll. (1971), un de nos patients a développé une maladie de DUPUYTREN, mais cette association, non signalée par ailleurs, semble fortuite.

2.1.5.5. Les Données histologiques :

Les BIOPSIES CUTANÉES pratiquées par de nombreux auteurs sur les malades, ou sur des travailleurs sans manifestation clinique, permettent de mieux connaître les anomalies histologiques, toujours retrouvées chez les malades.

- L'épiderme est habituellement normal, même si le prélèvement est fait au niveau d'un nodule (HARRIS et ADAMS 1967, cas n° 2 - MOULIN et coll., 1974). Quelquefois existe une hyperorthokératose (BENOIT, 1967), (GAILLARD, 1970), (MISGELD, 1973); celle-ci peut être associée chez un même malade à un amincissement de l'épiderme, qui peut aussi se voir isolément.

- Les annexes cutanées ne sont pas modifiées, sauf si la sclérose de voisinage les comprime, les glandes sudoripares et sébacées sont alors légèrement atrophiées. (MARIN et coll., 1967 - LANGE et coll., 1974).

- Le derme est considérablement épaissi par une sclérose constituée de gros faisceaux collagènes séparés par un oedème interstitiel. L'anomalie principale consiste en une augmentation et un épaississement des faisceaux collagènes, qui apparaissent le plus souvent paucicellulaires, homogénéisés et désorientés; ils conservent leurs affinités tinctoriales pour l'éosine, le safran, le trichrome au vert de P. MASSON, le PAS et le mucicarmine, alors que, d'après CORDIER et coll. (1966), ils n'ont pas d'affinité pour

le bleu d'aniline et le vert lumière dans les couches sous-épidermiques.

Le réseau élastique mis en évidence par l'orcéine est très désorganisé ; les fibres élastiques sont souvent très fragmentées, et, à la différence du stade oedémateux de la sclérodermie progressive que peuvent évoquer les aspects déjà décrits, elles sont extrêmement raréfiées, se réduisant à des fibres grêles, brisées, dispersées dans la sclérose.

Dans les espaces où les faisceaux collagènes sont dissociés par l'oedème, et surtout dans le derme moyen, se trouve un matériel bleu Alcian-positif et métachromatique au bleu de toluidine. Pour CORDIER et coll. (1966), ANGHELESCU et coll. (1969) et SUCIU et coll. (1975), qui observent une coloration PAS-positive, il s'agirait de mucopolysaccharides. Pour HARRIS et ADAMS (1967) ce matériel métachromatique, finement granuleux et filamenteux, pourrait correspondre à des fibres élastiques brisées.

A l'encontre de ces résultats, la coloration PAS-positive n'est pas retrouvée par JÜHE et coll. (1972), ni par MOULIN et coll. (1974), mais ces derniers observent parfois dans ces espaces un petit matériel filamenteux orcéinophile.

- Si MARKOWITZ et coll. (1972), MOULIN et coll. (1974), LANGE et coll. (1974), pour quelques-uns de leurs malades, ne relèvent pas de modification significative des vaisseaux, d'autres auteurs observent d'importantes altérations vasculaires. Pour BENOIT (1967), MARIN et coll. (1967), et plus tard LANGE et coll. (1974), VELTMAN et coll. (1975), elles diffèrent suivant le niveau du derme intéressé ; dans le derme superficiel, principalement dans les papilles dermiques, les capillaires se montrent particulièrement nombreux, en état de vasodilatation avec turgescence de leur endothélium et oedème périthélial. Dans les couches profondes du derme, les capillaires présentent une hyperplasie périthéliale intense qui semble ensuite subir une transformation fibroblastique, puis une sclérohyalinose extensive qui s'étend de proche en proche à toute la paroi vasculaire, avec sténose plus ou moins prononcée de la lumière pouvant aller jusqu'à l'oblitération. Les artérioles sont atteintes de remaniements identiques allant de la simple prolifération périthéliale à la sclérohyalinose pariétale totale, plus ou moins sténosante. Il s'associe avant le stade de hyalinose totale des altérations dégénératives des myocytes à type d'hypertrophie et de clarification cytoplasmique (BENOIT, 1967). Le rétrécissement de la lumière artériolaire est fréquemment retrouvé, dû à un épaississement de la

paroi en relation avec une hypertrophie endothéliale (MISGELD, 1973), un épaississement fibreux de l'intima (HARRIS et ADAMS, 1967), et surtout un élargissement de la média (HARRIS et ADAMS, 1967 ; MISGELD, 1973 ; WALKER, 1976). Il a été signalé dans quelques cas des infiltrats inflammatoires périvasculaires, constitués surtout de lymphocytes (HARRIS et ADAMS, 1967 ; ANGHELESCU et coll., 1969 ; MARKOWITZ et coll., 1972 ; MISGELD, 1973 ; LANGE et coll., 1974 ; VELTMAN et coll., 1975 ; WALKER, 1976), de quelques histiocytes (MARKOWITZ et coll., 1972 ; MISGELD) et de rares mastocytes (MISGELD). MISGELD a observé aussi des ectasies lymphatiques.

- Des lésions des nerfs cutanés ont été également décrites, à type de gonflement oedémateux des nerfs, dans lesquels existent des vacuoles (MISGELD, 1973), ou d'épaississement sclérohyalin du périnèvre avec envahissement fibreux du nerf, atrophie et dégénérescence des neurofibrilles (BENOIT, 1967 ; MARIN et coll., 1967).

- Les remaniements osseux.

BENOIT (1967) a pu observer un fragment osseux sur les biopsies cutanées de deux de ses patients (observations n° 1 et 4) ; chez le dernier, l'os apparaît peu modifié, il comprend une corticale légèrement amincie, sous-tendue par des lamelles d'os spongieux non atrophiées, soulignées d'une bordure ostéoblastique continue, et séparées par une moelle à peine fibrosée. Les anomalies les plus intéressantes paraissent siéger au niveau du périoste qui subit un important épaississement scléro-hyalin avec métaplasie chondroïde de ses couches les plus profondes. Il est irrigué par des vaisseaux sanguins atteints d'une capillarite et d'une artériolite sténosante identique à celle observée dans le derme. Il semble donc que le tableau lésionnel ostéocutané possède un dénominateur commun représenté par les altérations vasculaires. Chez le premier patient de BENOIT, le prélèvement a intéressé le bord radial de la base de l'index droit, partie qui n'est pas atteinte par l'AOL distale ; le périoste est là aussi considérablement épaissi et comporte des artérioles et des capillaires cernés par des anneaux denses de collagène ; il est intéressant de noter que neuf ans plus tard, il existe toujours sur les radiographies une encoche du bord de la phalange au niveau où a été pratiquée la biopsie.

- La microscopie électronique a permis à MISGELD (1973) de confirmer ces anomalies puisqu'il retrouve d'importantes ectasies lymphatiques avec aplatissement marqué de l'endothélium, un important oedème interstitiel, pas de destruction du collagène, une destruction en foyers des fibres élastiques et un amoncellement de matériel élastique fibreux, des vaisseaux sanguins très rétrécis (artérioles et capillaires) avec dilatation des endothéliums, de petits infiltrats périvasculaires à cellules rondes : lymphocytes, histiocytes et aussi mastocytes ; un important oedème péri-et endonerveux, oedème des axones, destructions en foyers et vacuoles dans les axones, mais sans destruction des gaines de myéline, ni réaction cellulaire.

- Il est à noter que ces altérations histologiques ont aussi été retrouvées par VELTMAN et coll. (1975) chez 6 des 28 travailleurs biopsiés systématiquement, qui ne présentaient aucune modification clinique de la peau. Ceci laisse à penser que le chlorure de vinyle est susceptible d'affecter un nombre de travailleurs beaucoup plus important que ne le voudraient les seuls cas patents. Ainsi pour un de nos patients (cas n° 14) qui ne présente aucune manifestation clinique évidente, mais une acroostéolyse, les lésions osseuses pourraient s'expliquer par l'existence de lésions vasculaires et cutanées cliniquement latentes.

Sur la biopsie cutanée d'un sujet présentant une atteinte sclérodermiforme des téguments, DJERASSI (cité par WALKER, 1976) n'observe aucune altération du tissu élastique ou fibreux, mais plusieurs zones d'infiltration perivasculaire, constituées de petites cellules, surtout des lymphocytes, et de cellules mononucléées plus grosses ; il semble donc que les altérations vasculaires constituent l'élément fondamental des modifications histologiques.

2.1.6. Les atteintes osseuses.

2.1.6.1. Les signes cliniques

A côté des douleurs des phalanges distales habituellement ressenties par les malades atteints d'AOL, il existe parfois des arthralgies à distance qui ne s'accompagnent d'aucun signe inflammatoire.

Elles peuvent se manifester au moment de l'installation de la maladie comme chez 7 des 14 travailleurs examinés et atteindre les articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes (cas 1,3), les poignets

(cas 3) , les coudes (cas 3, 13), les épaules (cas 1,9), les chevilles (cas 6, 13), les genoux (cas 3,4,9), les hanches (cas 1), la colonne cervicale (cas 9), les articulations lombosacrées (cas 1,3) ou temporomaxillaires (cas 1,2,4).

Elles peuvent apparaître aussi plus tardivement après 4 ou 5 ans d'évolution, et toucher : talons, chevilles, genoux, épaules, colonne lombaire, articulations sternocostales (cas 5), ou bien de nouvelles localisations se surajoutent en cours d'évolution (cas 1,6,7).

Elles sont intermittentes, peu invalidantes, et disparaissent en un à deux ans dans certains cas (2,4,9,13) ; d'autres fois, elles persistent plusieurs années et deviennent invalidantes pour les malades, d'autant qu'elles sont généralement polyarticulaires.

C'est le cas pour un des patients (cas 1) qui a souffert pendant une dizaine d'années de poussées successives ; un an et demi après le début de son affectation au poste de décroûteur, il ressent des douleurs dans les articulations interphalangiennes, les épaules, la colonne lombosacrée et les hanches, tandis que commencent à se manifester des douleurs des extrémités digitales et des troubles angioneurotiques ; trois ans plus tard, les douleurs s'aggravent entraînant une raideur cervicale et scapulaire, et il accuse de nouvelles douleurs sur les adducteurs des cuisses ; cette recrudescence précède de deux mois l'accident hémiparétique droit à l'issue duquel est découverte l'AOL marquée de toutes les phalangettes.

Un an après, bien qu'il ait été soustrait à l'exposition au C.V., ces douleurs deviennent tenaces, avec un maximum d'intensité le matin "au dérouillage", elles gagnent aussi les articulations temporo-maxillaires ; les tomographies des articulations sacroiliaques objectivent à ce moment des modifications bilatérales avec élargissement des interlignes et densification des berges qui sont un peu irrégulières, surtout à gauche et sur leur tiers inférieur. Malgré une très légère amélioration par l'association thérapeutique : acide niflumique, indométacine et tanderil (R), elles occasionnent des raideurs articulaires qui handicaperaient considérablement le malade dans ses gestes quotidiens, notamment pour s'habiller. Il faut noter cependant que si elles continuent à évoluer avec cette intensité pendant quatre ans, survient une amélioration passagère, spectaculaire et surprenante, après une seule injection de STROMBAJECT ! Un an plus tard, soit dix ans après

le début des troubles, alors que l'AOL est totalement récalcifiée sur neuf doigts, et que les modifications cutanées sclérodermiformes et nodulaires ont partiellement régressé, les douleurs persistent sur les phalangettes sous l'effet d'outils vibrants, ainsi qu'au niveau des articulations interphalangiennes proximales des trois derniers doigts droits et de l'index gauche, au niveau des coudes, des épaules, de la colonne lombosacrée, des hanches et des muscles adducteurs des cuisses, mais elles sont nettement améliorées, et la période de "déruillage" est très écourtée.

- Si les douleurs des extrémités digitales sont facilement imputables au C.V. en raison des signes cliniques et radiologiques qui les accompagnent, le rôle du C.V. dans la genèse des douleurs articulaires est moins évident, car il est rare de trouver des lésions radiologiques correspondantes. Toutefois sa responsabilité paraît devoir être retenue du fait de la fréquence des arthralgies signalées dans plusieurs publications.

- Elles ont été inaugurales et ont orienté d'abord le diagnostic dans le sens d'une maladie rhumatismale chez un malade de MARKOWITZ et coll. (1972), et celui de MISGELD (1973). PRESTON et coll. (1976) notent des polyarthralgies et un trimus, de plus, les radiographies montrent chez le malade une large "érosion osseuse" sur les branches montantes du maxillaire inférieur, s'étendant à gauche jusqu'au condyle. DODSON et coll. (1971) retrouvent des arthralgies diffuses chez leurs quatre malades, dont l'un se plaint de douleurs des sacroiliaques et présente des anomalies radiologiques à ce niveau. ADAMS (1972), qui avait observé une résorption de la face postérieure de la rotule gauche dans son deuxième cas, a pu constater radiologiquement une régénération osseuse au bout de cinq ans d'évolution, alors que le malade a gardé des douleurs qui le font boiter. Enfin, même en dehors d'un contexte d'AOL, l'étude statistique de LILIS et coll. (1975) fait ressortir une incidence des douleurs articulaires des doigts et des mains chez 8% des 354 travailleurs examinés et des douleurs des poignets chez 1,7% d'entre eux, tandis que les autres articulations ne paraissent pas particulièrement atteintes.

2.1.6.2. Les signes radiologiques.

2.1.6.2.1. Les atteintes du squelette des mains - l'acroostéolyse

Le terme d'acroostéolyse, introduit dans la terminologie médicale par LAROCHE et HOCHFELD en 1948, se rapporte à une résorption osseuse des extrémités.

Cette lésion est rare, mais elle se rencontre dans plusieurs affections neurologiques (tabès, syringomyelie, lèpre), vasculaires (thromboangéite oblitérante de type LEO BURGER, maladie de Raynaud), endocriniennes (hyperparathyroïdie, diabète), rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique) ou encore elle est secondaire à un traumatisme (DUPAS et coll., 1936).

- Dans le cadre de l'acropathie ulcéromutilante familiale (maladie de THEVENARD) ou acquise, les lésions gagnent généralement l'ensemble des os des pieds.

L'acroostéolyse idiopathique peut comporter des lésions d'ostéolyse "en ruban", sur les phalangettes terminales (LAROCHE et HOCHFELD, 1948 ; HARNASCH, 1949 ; WEILAND, 1952 ; WASZNER, 1954 ; GREENBERG et STREET, 1957 ; LIEVRE et GAMA, 1957), mais il n'existe qu'une cinquantaine de cas connus.

Dans l'observation de MEYERSON et MEIER (1972), l'acroostéolyse est associée à des phénomènes de Raynaud et des modifications cutanées sclérodermiques et papulaires.

De tels aspects de bande d'ostéolyse sur les phalangettes ont parfois été observés dans la sclérodermie (BARSONY, 1933). Ils sont comparables aux ostéolyses en bandes qui apparaissent au cours de l'évolution de l'acroostéolyse due au C.V.

A - LES ASPECTS RADIOLOGIQUES ET LEUR EVOLUTION AU NIVEAU DES PHALANGETTES

Dans l'AOL professionnelle des travailleurs exposés au C.V., c'est habituellement une image d'ostéolyse en bande de la phalangette qui est observée.

CORDIER et coll. (1966), puis BENOIT (1967) avaient remarqué qu'elle progresse en direction de la base de la phalangette, ils avaient noté également des images d'amputation de l'extrémité de la phalange et un aspect en "sucre d'orge sucé" ; CORDIER et coll. ont constaté, de plus, une apparente guérison avec disparition des signes radiologiques d'ostéolyse.

WILSON et coll. (1967), puis surtout LEFEVRE (1972) ont fait une description détaillée de l'évolution de ces différents aspects radiologiques ;

ils correspondent en fait à des stades successifs ; l'acroostéolyse débute par l'extrémité de la phalangette et progresse en direction de la base, il apparaît ensuite une recalcification distale et une régénération de l'extrémité de l'apophyse unguéale qui donne les aspects de décalcification en bande, puis la phalange terminale finit par se recalcifier.

Dans les 14 cas de notre étude, l'image d'ostéolyse en bande a toujours été retrouvée sur les doigts atteints. Mais dans les cas (3,4,6,11,13,14) où la surveillance radiologique était déjà entreprise régulièrement avant l'apparition de la maladie, il a été possible de constater les différents aspects évolutifs des lésions osseuses.

a) Les formes habituelles.

- Les premiers signes radiologiques consistent en une perte du liseré cortical de l'extrémité de la phalangette. Puis la résorption osseuse progresse, donnant une image d'amputation distale à limite linéaire ou arrondie en demi-lune ; son siège peut être légèrement décentré, l'extrémité de la phalangette prend alors un aspect d'amputation en encoche ou en biseau ; quelquefois s'observent des images d'amputation en chevron donnant l'aspect classique de la phalange "en sucre d'orge liché", lorsque la lyse osseuse se fait simultanément sur les deux bords latéraux de l'extrémité phalangienne.

Ensuite, la résorption osseuse se poursuit en direction de la base de la phalange atteignant une partie ou la totalité de la tubérosité unguéale et même le corps de la phalangette dans les formes graves ; l'image est alors celle d'une nette amputation de la partie distale de la phalangette à limite relativement rectiligne, transversale ou oblique, avec le segment proximal qui ne présente aucune anomalie radiologique.

- A un stade ultérieur apparaît un nuage de recalcification dans la région distale de la phalangette où s'est opérée la lyse osseuse. Cette image "en fantôme" est d'abord constituée d'un semis de micro-calci-fications ou d'un petit noyau calcifié de forme ovale. Cette recalcification s'étend peu à peu, elle devient généralement arrondie et convexe vers le bout distal du doigt, comme si elle reconstituait exactement l'extrémité de la phalangette qui a été détruite. Mais par rapport aux aspects (radiologiques) antérieurs à l'atteinte osseuse, l'extrémité recalcifiée paraît remaniée, plus dense radiologiquement, et plus finement trabéculée dans tous les cas.

Cette calotte osseuse s'élargit progressivement en direction de la base, et la zone de décalcification située alors entre le nodule distal recalcifié et le segment proximal de la phalange donne des images "d'ostéolyse en bande", "en ruban", "en coup de gomme", ou encore d'un trait de pseudo-fracture.

Ces aspects classiques de l'AOL dus au C.V., ne correspondent donc qu'à une forme évolutive des lésions osseuses ; la résorption osseuse ne débute pas d'emblée dans le corps de la phalange. La bande d'ostéolyse peut apparaître très régulière, étroite, avec des bords rectilignes, d'orientation transversale ou oblique par rapport à l'axe de la phalange ; ceci s'observe principalement dans les cas où l'ostéolyse n'a pas progressé très loin dans la partie distale de la phalange. Par contre, dans les cas où l'ostéolyse a progressé très largement depuis la pointe jusqu'au niveau du corps de la phalangette, la bande est souvent plus large, et ses bords irréguliers. La calotte de régénération distale peut être constituée de deux ou plusieurs centres de recalcification et apparaître fragmentée. La zone de lyse elle-même, peut être parsemée de microcalcifications, agencées de différentes façons : en bandes transversales, en semis épars, ou encore en gerbes tendues entre segment osseux proximal et distal, comme s'il y avait un transfert minéral entre eux.

- Des clichés rapprochés, de deux mois en deux mois, permettent de constater que si la calotte de régénération s'élargit en direction de la base, la résorption osseuse continue souvent de progresser simultanément dans le même sens, comme si les deux processus de reconstruction et de résorption évoluaient pour leur propre compte ; la bande d'ostéolyse paraît alors se déplacer de façon centripète.

- Le dernier stade conduit à la reconstruction totale de la phalangette : l'ostéolyse cesse de progresser et elle est progressivement recalcifiée.

Sur des doigts où l'ostéolyse a très peu progressé et n'a pas dépassé la tubérosité unguéale, la bande d'ostéolyse s'amincit régulièrement, remplacée par la calotte osseuse distale qui finit par se souder au segment proximal intact de la phalangette ; la reconstruction se fait pratiquement "ad integrum", sans raccourcissement de la phalangette ; seules la partie distale recalcifiée et la zone de jonction entre les deux segments osseux

paraissent plus denses radiologiquement avec une trame osseuse plus fine.

Sur certains doigts où l'ostéolyse a plus évolué, surtout dans les cas où elle a atteint les 2/3 distaux, la reminéralisation est bien plus longue et paraît se faire selon des processus locaux beaucoup plus complexes. Là encore, la progression centripète de la résorption osseuse cesse à un moment donné, et la calotte de régénération distale s'épaissit, mais il existe aussi des calcifications intermédiaires au sein de la zone ostéolysée. Certaines, éparses, évoquent une reminéralisation in situ, d'autres, en gerbes, sont en faveur de la ~~constitution~~ d'un pont osseux entre segment distal et proximal ; dans quelques cas, on observe une jonction osseuse s'effectuant par un bord de la phalange. Chez quatre patients sont même apparues, transitoirement, jusqu'à deux bandes calcifiées transversales au sein de la zone lytique, donnant une image de double ou triple ostéolyse en bande, mais les clichés radiologiques ne sont pas suffisamment rapprochés pour savoir si ces aspects correspondent à une recalcification en bande dans la zone de lyse, ou bien à de nouveaux phénomènes de résorption osseuse dans la partie proximale de la calotte distale régénérée. Dans tous les cas, cependant, c'est la progression de la calotte osseuse distale qui participe le plus au processus de reminéralisation de la zone d'ostéolyse ; dans de rares cas, le segment proximal de la phalange semble aussi intervenir en fin de reconstruction osseuse en formant des petits spicules osseux.

Mais, surtout dans les cas où l'ostéolyse a dépassé le quart distal de la phalangette et atteint la diaphyse, la reconstruction osseuse s'opère au prix d'une déformation de la phalangette. L'apophyse unguéale paraît raccourcie et élargie transversalement, hypercondensée, en "bouton de col", ou en butoir ; quelquefois l'étalement se réalise d'un seul côté, donnant un aspect en coup de vent cubital (cas n° 3 : index et médus). Lorsque la diaphyse a été remaniée, elle reste également hypercondensée dans la zone recalcifiée, et raccourcie. L'ensemble de la phalangette garde alors un aspect trapu. Sur certains doigts, l'apophyse unguéale étalée vient coiffer la diaphyse, elle-même raccourcie, et l'image de la phalangette rappelle celle d'un champignon de Paris. Vues de profil, certaines phalangettes raccourcies ont leur extrémité distale remaniée, rétrofléchie vers la face dorsale.

- Le Nombre total de doigts atteints par ces lésions caractéristiques varie, selon les patients, de 1 (cas 13) à 10 (cas 1 et 8). Lorsque seulement deux doigts sont touchés, ils appartiennent à une main (cas 9), ou à deux mains (cas 2 et 6). Au total, pour les quatorze patients, il s'agit plus souvent de doigts de la main droite (46) que de la main gauche (40),

et il n'existe pas habituellement de symétrie entre les deux mains, sauf dans 4 cas (cas 1,2, 8 et 10).

Les plus fréquemment atteints sont par ordre décroissant, les index (22 au total), les médus (21), les auriculaires (15) et les annulaires (15), et enfin les pouces (13). Ces constatations diffèrent légèrement de celles de ADAMS (1972) et de LANGE et coll. (1974), pour lesquels c'est l'annulaire qui est le plus souvent respecté.

Il n'existe pas non plus de simultanéité d'apparition, ni d'évolution, des lésions sur les différents doigts, de sorte que différents stades évolutifs peuvent être observés sur une même radiographie. Lorsque les clichés ont été répétés à courts intervalles, on note un retard d'apparition des lésions, entre les premiers et les derniers doigts atteints, de sept mois (cas 4), 8 mois et demi (cas 2), et 17 mois (cas 14).

Souvent, les premiers doigts lysés, généralement les index et les médus, sont ceux sur lesquels la résorption osseuse progresse le plus en direction de la base, et ceux qui sont les plus longs à se recalcifier complètement. On peut juger de cette évolution des lésions au tableau n° 15.

- Délais d'apparition et temps d'évolution des lésions .

Le délai entre le début de l'exposition professionnelle et le moment de l'apparition des premières lésions osseuses, à type de résorption distale, se situe entre 9 mois (cas 11) et 3 ans (cas 10 et 13), et en moyenne à deux ans pour les patients surveillés radiologiquement dès qu'ils ont pris leurs fonctions (cas 3,4,6,11,13,14). Pour les autres patients, la surveillance radiologique n'a pas été réalisée d'emblée, soit parce que les risques n'étaient pas encore connus, soit parce que les procédés de polymérisation mis en oeuvre avaient été supposés dénués de danger ; chez eux, l'AOL a été découverte à un stade avancé, tardivement, mais dans des délais inférieurs à quatre ans (cas 5,8,9,10) et toujours inférieurs à 7 ans (cas 1,2,12). Pour le cas 7, cependant, il n'est pas possible d'avancer un chiffre ; les radiographies ayant été pratiquées treize ans après la première exposition, les images d'AOL pourraient correspondre soit à la persistance de lésions, soit à leur apparition ou réapparition ?-récente, après une réintégration quatre mois plus tôt au poste de vidangeur-filtreur.

La lésion initiale de perte du liseré cortical de l'extrémité phalangienne est parfois difficile à apprécier. Chez un patient (cas 4), elle est d'abord passée inaperçue alors qu'elle existait sur l'index droit et l'auriculaire gauche, et ce n'est que rétrospectivement que le diagnostic en a été fait quand la radiographie suivante a montré, après sept mois d'évolution, une fine recalcification de l'extrémité de l'auriculaire gauche et une nette résorption distale sur sept autres doigts. Ce caractère discret de l'AOL au début, et sa rapidité d'évolution, ont conduit à répéter les radiographies de surveillance des mains tous les six mois, afin que les malades puissent être soustraits au risque le plus précocément possible.

Les délais d'apparition de la recalcification distale sont très variables selon les patients et selon les doigts considérés. Elle peut s'observer manifestement par comparaison de deux radiographies successives dans des temps très courts : un mois et demi (cas 3 : 5° doigt droit), 3 mois (cas 4 : 2° doigt gauche), 6 mois (cas 14 : 5° doigt droit), 7 mois (cas 11 : 2°, 3°, et 4° doigts gauches) ; ou bien elle est notée tardivement alors que l'ostéolyse évolue depuis plus de 14 mois (cas 3 : 5° doigt gauche), ou même 21 mois (cas 14 : 2° doigt gauche).

Le temps nécessaire à la recalcification totale de la phalangette est également très variable. D'après les radiographies dont nous avons disposé, le délai le plus court a été d'au moins 6 mois (cas 14 : 3° doigt gauche) et 9 mois (cas 14 : 4° doigt droit), entre le moment où a été observée la résorption distale et la recalcification totale sans raccourcissement de la phalangette ; il n'a pas été effectué de radiographie durant cet intervalle, permettant d'objectiver une calotte de recalcification et une ostéolyse en bande. Par contre, les différents stades successifs ont pu être observés sur une période de 11 mois (cas 4 : 5° doigt droit), de 14 mois (cas 14 : 5° doigt droit), et de 15 mois (cas 3 : 5° doigt gauche).

Le plus souvent, l'évolution des lésions osseuses sur un doigt se fait sur une durée de 3 à 4 ans. Mais elle est parfois plus longue et supérieure à 5 ans (cas 1,5,7,8,12). Dans ces cas, découverts radiologiquement à un stade d'ostéolyse avancée, la date de début ne peut être connue précisément, mais si on considère la période à partir de laquelle les patients ont pris leurs fonctions (exception faite pour le cas n° 7, dont on connaît mal l'évolution radiologique), on peut estimer que les lésions osseuses ont évolué au maximum sur une période de 10 ans jusqu'à recalcification totale.

- Chez un même sujet, toutes les phalangettes atteintes ne se recalcifient pas simultanément. Chez un patient (cas 7), les lésions osseuses sont en voie de guérison, mais pas encore complètement consolidées sur les dernières radiographies observées. Chez les treize autres, la reminéralisation est totale sur tous les doigts atteints ; le temps nécessaire à la recalcification de tous les doigts se situe autour de un an et demi au moins (cas 13), deux ans (cas 10 et 11), deux ans et demi (cas 14), trois ans (cas 3 et 4), quatre ans (cas 9) et entre quatre et dix ans pour les autres cas.

Ces écarts importants semblent, en partie, conditionnés par l'importance de l'exposition professionnelle.

- Influence de l'exposition professionnelle.

Chez un patient (cas 12), les troubles cliniques sont apparus deux ans après que le sujet ait cessé d'être exposé au risque, et les lésions osseuses n'ont été découvertes que quatre ans après sa mutation ; auparavant, il avait été décroûteur un an. Ces manifestations retardées pourraient indiquer que la soustraction au risque ne permet pas de stopper l'évolution de la maladie et que celle-ci se développe obligatoirement à la suite d'une certaine exposition selon un processus évolutif propre.

Ceci est confirmé par le fait que l'ostéolyse continue souvent de progresser vers la base de la phalangette alors que le sujet n'est plus exposé au C.V.

Inversement, alors que le sujet occupe toujours son poste initial, hautement exposé, il peut apparaître non seulement l'ostéolyse mais aussi la calotte distale de recalcification (cas 1, 3, 6, 8, 9, 10) ; celle-ci semble indiquer un début de guérison de la phalangette malgré la poursuite de l'exposition. Dans quelques cas, la reconstruction osseuse s'effectue même complètement alors que le patient a changé de poste, mais reste encore exposé à des teneurs de CV. dans l'atmosphère de quelques ppm à plusieurs dizaines de ppm, soit comme tamiseur (cas 3), soit comme ensacheur (cas 14), soit, surtout, comme conducteur d'autoclaves et de séchoirs (cas 13). Cette guérison des atteintes phalangiennes malgré une certaine exposition au CV. pourrait signifier que l'AOL évolue bien selon un processus obligatoire, propre et auto-limité ; ceci pose le problème de l'intérêt de la soustraction au risque pour les travailleurs atteints ; il faut bien remarquer que dans ces trois cas, la

guérison s'est faite quand l'exposition était nettement inférieure à celle du début, au décroûtage, et que, chez les autres patients, aucune reconstruction osseuse totale n'a été observée tant qu'ils sont restés à des postes hautement exposés.

Si l'on compare le niveau de progression de l'ostéolyse, et le temps nécessaire à la recalcification totale, il ressort que les patients chez lesquels la découverte des lésions osseuses s'est faite précocement, aux stades de début, et qui ont été aussitôt soustraits à des hautes teneurs en C.V., après un temps d'exposition de un à trois ans, sont ceux qui ont bénéficié des évolutions les plus rapides : entre deux et quatre ans, avec une ostéolyse qui a progressé au maximum jusqu'à la moitié distale de la phalangette (cas 3, 4, 11, 14). L'évolution la plus rapide, en un an et demi, est notée chez le patient (cas 13) qui n'est resté exposé qu'un an comme décroûteur et qui a recalcifié ses lésions ostéolytiques, mais en restant exposé au C.V., comme conducteur d'autoclaves et de séchoirs. Deux cas par contre font exception, ils ont présenté une évolution prolongée de plus de quatre ans, alors qu'ils ne sont restés hautement exposés que un an et demi (cas 9), et un an (cas 12), et chez ce dernier l'ostéolyse a même gagné les 2/3 distaux sur la phalangette du deuxième doigt droit.

A l'inverse, les patients chez lesquels l'AOL a été découverte tardivement, et qui sont restés exposés à des teneurs élevées pendant plus de trois ans, sont ceux qui ont présenté les durées d'évolution les plus longues : plus de deux ans (entre trois et sept ans : cas 2), plus de cinq ans (cas 5, 7, 8), plus de six ans (cas 1 et 6); chez la plupart l'ostéolyse a largement progressé en direction de la base touchant sur certaines phalangettes la moitié distale (cas 5, 6), les 3/5 distaux (cas 8), et même les 2/3 distaux (cas 1, 7). Chez un seul patient (cas 10), resté exposé un peu plus de trois ans, l'évolution de l'AOL a été rapide (entre un et trois ans), et a relativement peu progressé, touchant au maximum le 1/3 distal de la phalangette.

TABLEAU n° 19

ZONE DISTALE DES PHALANGETTES TOUCHEE PAR L'AOL et DUREE D'EVOLUTION
EN FONCTION DU TEMPS D'EXPOSITION des PATIENTS

Temps d'exposition à de hautes teneurs en CV.	1 à 3 ans			Plus de 3 ans		
Extension maximale de l'AOL	1/4 distal	1/2 distale	2/3 distaux	2/3 distaux	1/3 distal	1/3 distal
Durée d'évolution	1 an 1/2 à 1/2 3 ans 1/2	3 ans 1/2	4 ans et plus	Plus de 5 ans	Entre 3 et 7 ans	Entre 1 et 3 ans
Patients atteints (cas n°)	4, 11, 13, 14	3	9, 12	1, 5, 6, 7, 8	2	10

Le tableau n° 19 résume l'évolution des atteintes osseuses en fonction du temps d'exposition des patients à des teneurs élevées de C.V.. Ces données permettent de considérer que la majorité des sujets exposés moins de 3 ans au C.V. présentent les atteintes acroostéolytiques les moins graves, alors que ceux qui restent exposés plus de trois ans ont généralement des lésions osseuses touchant une partie beaucoup plus importante des phalanges et demandant un temps de recalcification bien plus long. Ceci explique pourquoi STEIN et coll. (1973) ont observé à dix ans d'intervalle une extension des lésions osseuses chez un de leurs malades qui est resté décroûteur encore sept ans après une première consultation au cours de laquelle avait été découverte l'AOL.

Les atteintes osseuses doivent donc être considérées comme susceptibles d'évoluer selon un processus propre, après une certaine exposition au C.V., apparaissant même lorsque l'exposition a cessé, mais leur évolution paraît améliorée dans la mesure où la soustraction au risque a été réalisée. Aussi importe-t-il de les dépister précocement pour retirer les patients de l'exposition au C.V. ; cette mesure prise rapidement permet d'espérer une atténuation de la gravité des lésions et un raccourcissement de leur durée d'évolution.

b) Les formes particulières

A côté de ces aspects classiques et de leur évolution habituelle, des atteintes différentes sont apparues sur d'autres doigts.

- Phénomènes à minima - Evolution centrifuge

Chez deux patients, une perte du liseré cortical (cas 4 ; 1er doigt droit), ou même une amputation osseuse plus nette, rectiligne ou en demi-lune (cas 6 : 1er et 3ème doigts gauches ; 3ème, 4ème et 5ème doigts droits), ont été observées transitoirement et se sont reconstituées en des périodes variant de 8 mois à 6 ans, sans que l'on ait pu remarquer de recalcification distale et d'ostéolyse en bande. Il pourrait s'agir alors dans ces cas de phénomènes à minima, avec reconstruction locale de type centrifuge. Une telle évolution s'est opérée très nettement chez un patient (cas 13 : index droit); sur ce doigt, traumatisé dans l'enfance, existaient, en juillet 1967, deux érosions distales en demi-lunes, symétriques par rapport à l'axe central de la phalange, en février 1968, la zone d'ostéolyse était rétrécie en forme d'omega ; en octobre 1968, il ne persistait plus qu'une amputation ampulaire au centre de l'extrémité phalangienne, comme si une reconstruction osseuse s'était faite par les bords en direction de la pointe de la phalange.

- Evolution à type de pseudarthrose d'un doigt

Un seul patient (cas 5) n'a pas complètement recalcifié son ostéolyse sur une phalange après 15 ans d'évolution de la maladie. En 1967, soit après 5 à 7 ans d'évolution de l'AOL, 7 des 8 phalanges atteintes sont recalcifiées avec un net raccourcissement et un étalement de la partie distale ; la phalange du pouce droit est intacte sur sa moitié proximale ; en aval, existe une bande d'ostéolyse irrégulière de 3 à 5 mm d'épaisseur, et à l'extrémité une calotte osseuse aux contours réguliers, à la trame fine et dense, dont la largeur représente environ les 2/3 de la moitié distale, de la phalange. Cet aspect de pseudarthrose reste inchangé neuf ans plus tard, il paraît stabilisé. Le patient n'a aucun souvenir de traumatisme sur ce doigt qui reste douloureux à la pression et aux vibrations comme les autres doigts lésés.

Si la plupart des phalanges se reminéralisent en retrouvant un aspect bien arrondi de leur tubérosité unguéale, les remaniements osseux conduisent quelquefois à une importante déformation de l'extrémité phalangienne qui devient rectiligne, et perd les épines unguéales latérales ; la phalange prend alors un aspect rectangulaire (cas 8 : 4ème doigt gauche, et 3ème et 4ème doigts droits) ; chez un patient (cas 1), la phalange du 2ème doigt gauche a pris un aspect grossièrement rectangulaire, mais l'extrémité apparaît concave,

creusée par une enclave médiane.

La zone de jonction osseuse entre segment proximal et distal remanié peut apparaître légèrement plus dense car la trame osseuse est plus serrée, mais il n'existe jamais d'aspect de cal osseux.

Exceptionnellement a été observée, une fois la recalcification terminée, une minime calcification séquellaire de 1 à 2 mm située dans les parties molles, mais juste à proximité de l'extrémité phalangienne (cas 5 : 5ème doigt droit ; cas 12 : 2ème doigt droit).

Il n'est jamais noté de calcifications à distance comme dans le syndrome de THIBIERGE-WEISSENHACH.

D'autres anomalies ont été signalées par STEIN et Coll. (1973), il s'agit d'ostéoporose et de microgéodes ; nous avons noté ces aspects chez quelques patients (cas 8, 9, 11, 14), mais aussi sur les radiographies d'autres travailleurs qui ne présentaient aucun trouble clinique.

Ces altérations, non spécifiques, ou encore des formes kystiques non évolutives ne sauraient permettre à elles seules de retenir une atteinte osseuse par le CV. ; de même, la constatation des phalangettes trapues ne signifie pas obligatoirement séquelle d'AOL, cet aspect se rencontre souvent de façon constitutionnelle. Il est donc difficile d'interpréter ces images et de leur reconnaître un caractère pathogène.

B LES ATTEINTES ASSOCIEES SUR LE RESTE DU SQUELETTE DES MAINS

A l'AOL typique des phalangettes sont parfois associées des anomalies sur le reste du squelette des mains.

- Des microgéodes peuvent apparaître en cours d'évolution sur les phalanges proximales et moyennes (cas 6, 8, 9), sur les métacarpiens (cas 6; cas 8, 3 premiers métacarpiens des deux côtés), ou plus rarement sur le carpe (cas 6 : semi-lunaire et pyramidal gauches ; cas 8 : scaphoïde gauche : géode de 1 x 0,5 cm). CORDIER et Coll. (1966) notent également une petite géode du scaphoïde gauche dans leur deuxième observation. STEIN et Coll. (1973) et BENOIT (1967) retrouvent des géodes et aussi une ostéoporose des phalanges et des métacarpiens.

- Des vacuoles sous-corticales s'observent aussi au niveau des tubercules latéraux de la tête des phalanges (cas 4 : 3ème doigt gauche ; cas 8 : 3ème, 4ème, 5ème doigts gauches et 4ème doigt droit), ou des phalanges proximales (cas 8 : 3ème, 4ème, 5ème doigts droits).

- Quelquefois, il s'agit d'encoches érosives des tubercules latéraux des phalanges ou des métacarpiens (cas 5 : tête de (P1) des 3ème et 4ème doigts gauches, cas 6 : tête de (P1) des 4ème et 5ème doigts droits ; cas 8 : tête du 1er méta-

carpien droit ; tête de (P1) des 3ème, 4ème doigts droits et du 4ème doigt gauche, tête de (P2) des 3ème, 4ème, 5ème doigts gauches et 2ème, 4ème doigts droits. Certaines sont étendues et provoquent une érosion de la partie latérale de la surface articulaire adjacente (cas 5 : bord articulaire externe de la tête de (P1) du 3ème doigt gauche ; cas 8 : bord articulaire externe de la base de (P1) des 2ème doigts droit et gauche, et bord articulaire interne de la base de (P2) du 4ème doigt droit).

Un patient (cas 8) présente une atteinte de la plupart des phalanges et métacarpiens, sans avoir souffert des articulations des mains ; tous les aspects radiologiques décrits plus haut se retrouvent associés, ils sont apparus de façon progressive, même encore lorsque la majorité des phalangettes touchées était récalcifiée. Mais ces lésions sont rarement observées, elles sont d'ailleurs absentes chez les patients qui accusaient des douleurs des articulations des mains (cas 1, 3, 7).

Le pincement des articulations interphalangiennes qui apparaît après 13 ans d'évolution chez un patient (cas 5) se rencontre exceptionnellement. MARIN et Coll. (1967) le signalent dans leur 4ème observation ; STEIN et Coll. (1973) notent, dans leur 2ème observation, une arthrite des articulations distales avec calcifications paraarticulaires ; HARRIS et ADAMS (1967), dans leur 1er cas, observent des érosions périarticulaires des interphalangiennes proximales et une désorganisation de l'articulation interphalangienne proximale du 5ème doigt droit.

BENOIT (1967) retient également un aspect d'hyperostose diaphysaire prédominant au niveau des phalanges dont le canal médullaire apparaît rétréci.

2.1.6.2.2 Les atteintes du squelette des pieds

Des radiographies des pieds ont été pratiquées puisque 4 patients (cas 5, 6, 10, 11) se sont plaint de troubles angioneurotiques, et deux (cas 6, 7) d'une infiltration sclérodermiforme des pieds.

Aucun d'entre eux ne présente une AOL évolutive des phalangettes comparable à celle des mains. Les phalangettes ne montrent que dans deux cas (5 et 6) des microgéodes de la base sur le 1er orteil droit. Il existe aussi des géodes sur la tête du 1er métatarsien gauche (cas 5 et 6), ou droit (cas 7). Une érosion de la surface articulaire de la tête de la phalange du 3ème orteil droit avec ostéoporose sous-jacente est présente dans un cas (5) ; ces anomalies s'observent tardivement alors que l'AOL des mains est déjà récalcifiée chez 2 d'entre eux (cas 5 et 6).

Le squelette des pieds des deux autres patients (cas 10 et 11) est normal.

Chez deux patients qui ne souffrent pas des pieds, il existe cependant des microgéodes de la tête de plusieurs métatarsiens (cas 1 et 8) et une géode de la tête de la phalange proximale du 1er orteil droit (cas 8).

Les publications étrangères font également état d'atteintes discrètes. Des géodes sont notées par CORDIER et Coll. (1966), HARRIS et ADAMS (1967), STEIN et Coll. (1973); HARRIS et ADAMS signalent aussi dans leur première observation une érosion de la tête de (P1), sur le 5ème orteil droit, avec désorganisation de l'articulation interphalangienne.

KOVAC et Coll. (1969) observent chez 2 de leurs malades, un raccourcissement de la houppe terminale et un aspect sectionné de l'extrémité distale sur un orteil. Mais les ostéolyses en bande se développent exceptionnellement sur les orteils; nous les avons observées personnellement une fois, sur les radiographies d'un malade argentin (Communication personnelle).

STEIN et Coll. (1973), ainsi que PRESTON et Coll. (1976) les ont aussi découvertes chez un patient. Elles ne sont pas signalées dans les autres observations publiées. Il n'est pas non plus rapporté d'anomalies du squelette des pieds sans coexistence de lésions au niveau des phalangettes des mains. Cette atteinte minime des pieds et sa faible incidence constitue un caractère destructif de l'AOL professionnelle avec l'acropathie ulceromutilante où les lésions osseuses des pieds sont très importantes.

2.1.6.2.3 Les anomalies sur le reste du squelette

Les douleurs ostéoarticulaires de siège variable présentées par de nombreux patients atteints d'AOL (9 des 14 cas dans notre étude) ont fait rechercher des lésions osseuses à distance des extrémités. Mais on ne trouve pas habituellement d'anomalies radiologiques permettant d'expliquer la symptomatologie.

Inversement, certaines modifications radiologiques et, notamment, la plupart des géodes osseuses ne s'accompagnent d'aucune douleur.

Une atteinte particulière, bilatérale, des ARTICULATIONS SACROILIAQUES est souvent retrouvée. Chez un patient (cas 1), elle demeure inchangée sur des tomographies faites à 4 ans d'intervalle, elle se présente sous forme d'un élargissement des 2 interlignes articulaires avec densification des berges qui apparaissent irrégulières, surtout à leur tiers inférieur. Elle n'existe pas chez six autres patients qui ont pu être radiographiés.

C'est HARRIS et ADAMS (1967) qui les premiers ont attiré l'attention sur cette localisation en décrivant dans leurs deux observations un élargissement de l'espace interarticulaire avec sclérose marginale kystique bilatérale.

DODSON et Coll. (1971) l'observent ensuite chez leurs 4 patients, et précocément, puisqu'elle existe simultanément avec l'AOL phalangienne.

Elle est encore signalée par MARKOWITZ et Coll. (1972) sous forme d'"arthrite iliaque condensante" dans leur première observation, puis par STEIN et Coll. (1973) chez 4 des 10 travailleurs examinés, par PRESTON et Coll. (1976) dans leur première observation, et par STEWART et Coll. (1976) chez le seul patient qu'ils ont examiné.

Ces atteintes restent toutefois difficiles à interpréter, et nécessitent la réalisation de tomographies des articulations sacroïliaques.

Des petites zones de RAREFACTION DE LA TRAME OSSEUSE, non spécifiques, existent parfois chez les sujets atteints d'AOL ; elles sont de siège variable. Elles se retrouvent chez 5 de nos patients au niveau du grand trochanter droit et des deux cubitus, au-dessus de l'olécrâne (cas 1), de la tête humérale droite (cas 3), de la styloïde cubitale gauche (cas 8), de la styloïde droite (cas 11), du sommet de l'olécrâne droit (cas 13).

Des microgéodes de la styloïde cubitale sont également rapportées par CORDIER et Coll. (1966) dans leur deuxième observation et par DODSON et Coll. (1971) dans leur 4ème observation, ainsi que par LANGE et Coll. (1974) qui les retrouvent chez 5 patients associés à des zones de transparence osseuse sur les têtes humérales.

Une érosion de la surface articulaire de la rotule gauche est notée par HARRIS et ADAMS (1967) dans leur 2ème observation ; cinq ans plus tard, il s'est produit une régénération osseuse, mais comme nous l'avons déjà signalé, le malade garde une douleur à ce niveau qui le fait boiter. Une irrégularité du pôle inférieur de la rotule droite existe aussi chez un patient de PRESTON et Coll. (1976) (observation n° 2) et chez un patient (observation n° 4) de DODSON et Coll. (1971) ; ces derniers auteurs relèvent encore une lésion érosive de la surface plantaire d'un calcanéum dans leur première observation.

Ces remaniements existent aussi sur les extrémités latérales des deux clavicules et sur les malléoles tibiales d'un patient de JUHE et Coll. (1972).

Un cas particulier, en raison du nombre élevé des anomalies retrouvées chez un même sujet, est constitué par la première observation de PRESTON et Coll. (1976). Les radiographies objectivent 5 ans et demi après le début de l'exposition au CV : une AOL des phalangettes, un amincissement de la région diaphysaire moyenne de toutes les phalanges et des régions moyenne et distale des phalanges proximales des 4ème et 5ème doigts ; des érosions kystiques du premier métacarpien droit et des deux styloïdes cubitales, une AOL des phalangettes des deux gros orteils, une érosion de la tête du premier métatarsien droit et des cunéiformes droits, de larges érosions autour des deux articulations sacroïliaques, aux

extrémités des grands trochanters et les deux tubérosités ischiatiques , des érosions sur l'extrémité latérale de la clavicule gauche, la tête humérale gauche, l'épicondyle de l'humérus droit, les deux olécrânes, le pôle inférieur des rotules, les deux condyles fémoraux latéraux, les tubercules antérieurs du tibia, les deux malléoles internes et l'éperon postérieur du calcaneum gauche, et une érosion de la branche montante des maxillaires, provoquant un amincissement marqué des os et atteignant le condyle à gauche. Le malade souffre de douleurs dans plusieurs articulations, et de trismus. Il paraît donc exister dans ce cas une certaine concordance entre manifestations radiologiques et cliniques. Mais d'après les autres observations, et à la différence des lésions des articulations sacroïliaques qui sont beaucoup plus typiques, il est difficile de considérer que ces zones de raréfaction osseuse sont bien dues au CV, car elles se rencontrent aussi en dehors de toute exposition professionnelle ; elles paraissent donc insuffisantes à elles seules à faire diagnostiquer une atteinte par le CV, s'il n'existe pas conjointement une AOL typique des phalangettes.

2.1.6.3 Les données scintigraphiques

Une scintigraphie osseuse au fluorure de sodium marqué au Fluor 18 a été réalisée par DODSON et Coll. (1971) chez un patient porteur d'AOL (2ème observation). Ces auteurs constatent une légère augmentation de la fixation du Fluor sur les phalangettes du 3ème doigt gauche et des 2ème et 3ème doigts droits qui sont atteints d'AOL en bande, ceci indiquerait pour eux un processus de reminéralisation active au niveau des doigts où les modifications acroostéolytiques sont les plus avancées. Mais ils constatent parallèlement une diminution de la fixation sur les phalangettes du 5ème doigt gauche et des 4ème et 5ème doigts droits, qui sont pourtant intactes, et la signification physiopathologique de ces troubles de fixation paraît ambiguë.

2.1.7 Evolution - Traitement - Pronostic

2.1.7.1 Evolution spontanée

La surveillance régulière de nos 14 cas permet de juger l'évolution des acrosyndromes sur une période de 4 à 16 ans. Le caractère commun aux différentes manifestations est marqué par une régression progressive, voire même, une apparente guérison dans certains cas après soustraction des patients à des teneurs élevées en CV.

L'ostéolyse des phalangettes se reminéralise dans des délais de un an et demi à 10 ans environ, avec ou sans raccourcissement séquellaire des phalangettes, mais dans un cas (cas n° 5), il persiste sur le pouce droit un aspect de pseudarthrose apparemment stabilisée pendant les 9 ans qui ont suivi la reminéralisation des autres doigts.

L'AOL n'est pas encore réparée chez un seul patient (cas 7) sur les derniers clichés observés après plus de cinq ans d'évolution, mais la comparaison des radiographies successives permet de constater un comblement progressif de la zone d'ostéolyse, faisant augurer une reconstruction totale comme dans les autres cas ; les délais de reminéralisation de la phalangette peuvent d'ailleurs être très longs, puisque STEIN et Coll. (1973) ont suivi un de leurs patients pendant 10 ans sans constater de guérison osseuse.

Parallèlement, les douleurs provoquées par les traumatismes des extrémités digitales régressent généralement en quelques années ; mais chez quelques sujets, elles peuvent encore apparaître occasionnellement après 10 ans, (cas I, 11) ou 16 ans, (cas 5) d'évolution, si les doigts sont soumis à de fortes pressions ou à des vibrations ; en réalité, elles restent habituellement peu gênantes dans la vie courante. Les douleurs ostéoarticulaires à distance des extrémités sont le plus souvent épisodiques et temporaires, disparaissant en 2 mois à 4 ans, seul un patient (cas I) les a ressenties de façon presque continue et s'en est trouvé très invalidé, il n'est que partiellement amélioré après 11 ans d'évolution, (en particulier, il souffre toujours de douleurs lombosacrées, or c'est chez lui que les tomographies ont révélé des images d'arthrite, sacroïliaque.

De toutes les anomalies cutanées, seul persiste invariablement l'aspect hippocratique de certains doigts constaté chez 8 patients ; même après 16 ans d'évolution, (cas 5), les phalangettes au niveau desquelles existent des AOL sous-jacentes marquées, demeurent raccourcies et élargies à leur extrémité, les ongles correspondants peuvent être raccourcis et rester bombés et striés (cas I et 5).

Les nodules et cordages cutanés s'affaiblissent progressivement jusqu'à disparaître complètement dans un délai de deux ans et demi (cas 3), de plus de six ans (cas 7), ou de 11 ans (cas 5) après leur apparition ; chez un patient (cas 1), la plupart ont disparu après plus de 7 ans, mais là où existaient de gros cordages, s'observent encore de petits nodules moins larges et bien moins saillants sur la surface cutanée.

L'infiltration sclérodermiforme des téguments s'améliore toujours dans le temps, mais contrairement aux observations de WALKER (1976), elle est encore retrouvée dans nos cas plus de 18 mois après la fin de l'exposition. Le visage se désinfiltre et retrouve ses rides en 3 à 5 ans après l'arrêt de l'exposition professionnelle. La peau des avant-bras devient plus facile à pincer et retrouve sa souplesse au bout de plusieurs années. Au niveau des doigts par contre, l'épaississement cutané paraît beaucoup plus long à s'affaïsser; dès l'arrêt de l'exposition, il se produit toujours un affaïssement progressif de la peau, les doigts se mobilisent plus facilement, ils sont moins boudinés, l'alliance glisse plus librement. Mais il n'apparaît pas de disparition vraiment totale après une dizaine d'années d'évolution; même chez les patients qui ont perdu l'aspect boudiné des doigts, après dix ans d'évolution (cas 6, 11), 11 ans (cas 9), 12 ans (cas 10) et même 16 ans (cas 5), la peau reste plus dure et plus difficile à pincer que chez un sujet normal.

Bien que moins important, l'épaississement cutané des doigts reste manifeste chez plusieurs patients après 10 ans d'évolution (cas 1), 12 ans (cas 12) et même 16 ans (cas 7). Mais la gêne occasionnée pour les gestes précis des doigts est toujours diminuée et parfois supprimée. L'évolution à long terme garde un caractère bénin puisqu'il n'est jamais apparu d'ulcération pulpaire, ni de gangrène.

Les troubles angioneurotiques s'atténuent aussi progressivement. Chez un patient (cas 2), les phénomènes vasomoteurs ne se sont produits qu'exceptionnellement au cours de baignades en milieu marin, et seulement pendant 3 ans. Ils ont également disparu au bout de trois ans d'évolution chez un autre patient (cas 14).

Mais, on n'observe pas une guérison totale pour les 11 autres cas; les accès diminuent toujours de fréquence; ils deviennent très rares dans certains cas (cas 4, 8, 9, 11), mais ils sont encore déclenchés par de très basses températures. Chez plusieurs patients, ils apparaissent encore même si la température n'est pas très abaissée, après plus de 10 ans d'évolution (cas 1, 6, 10, 12), ou même 16 ans (cas 5 et 7), mais d'après les patients, les phases vasomotrices sont moins franchement marquées et les douleurs deviennent moins vives.

— En fonction de l'association de ces différentes manifestations et de leur caractère évolutif particulier, l'évolution globale des acrosyndromes est très variable d'un sujet à un autre.

Un patient (cas 13) n'a présenté, au cours des 8 ans qui ont suivi la découverte radiologique de l'AOL, aucune autre symptomatologie que des douleurs passagères du coude et du talon droit. Rappelons à ce sujet que d'autres

observations de la littérature sont asymptomatiques alors qu'existent une AOL (WILSON et coll., 1967; DINMAN et coll., 1971), ou simplement des altérations histologiques des vaisseaux, des fibres collagènes et élastiques de la peau des mains (VELTMAN et coll., 1975).

Deux autres patients (cas 2, 14) n'ont souffert qu'exceptionnellement de troubles vasomoteurs distaux qui ne sont jamais réapparus après trois ans, alors même que l'AOL n'était pas encore reminéralisée totalement et que l'infiltration digitale persistait (cas 2).

Les autres patients conservent même après plus de dix ans d'évolution une partie de leurs symptômes ; ceux-ci peuvent se manifester très rarement, ou au contraire, laisser une gêne dans certaines circonstances de la vie courante.

En fait, tous les patients ont pu conserver, ou, après un arrêt d'un an maximum, reprendre une activité professionnelle. Deux (cas 1 et 7) ont dû être reclassés dans des emplois de surveillance et de gardiennage en raison de la persistance d'une symptomatologie distale importante ; les 12 autres peuvent exercer une activité comportant des interventions manuelles.

Afin d'illustrer ce mode évolutif, nous rapportons les observations de deux patients qui ont été particulièrement affectés par la maladie, pour lesquels l'évolution clinique peut être jugée sur une période de 11 et 16 ans.

Cas n° 1 - (11 ans d'évolution) :

Après un an et demi de décroûtage, le patient alors, âgé de 29 ans, commence à se plaindre de douleurs scapulaires, lombaires et coxofémorales, il accuse une sensibilité au froid et des phénomènes vasomoteurs des doigts, puis les téguments des mains, des avant-bras et de la face se sont infiltrés, et au bout de deux ans s'installent des nodules sous-cutanés de la face dorsale des doigts et de la face antérieure des avant-bras où ils confluent en larges cordages à proximité des poignets.

Il n'est soustrait à l'exposition au CV. que lorsque l'accident hémiparétique droit passager, décrit dans les intoxications aiguës, fait découvrir l'AOL des dix doigts en février 1969. Une anorexie et une asthénie sexuelle s'installent pendant trois mois, des douleurs s'étendent aux régions temporomaxillaires, aux coudes, à la colonne cervicale et lombosacrée, et aux muscles adducteurs des cuis-

ses. Différents traitements, Pyasclédine, Hydergine, Praxilène, Nifluril, Tandéril, Cortancyl, Calcium, Stérogyl restent sans effet. L'indocid apporte une amélioration passagère aux douleurs matinales de dérouillage, puis surtout une injection de Strombaject réduit considérablement la raideur des articulations, aux dires du patient.

En JUILLET 1976, les phalangettes sont toutes reminéralisées, mais très déformées, raccourcies, étalées et denses dans leur moitié distale.

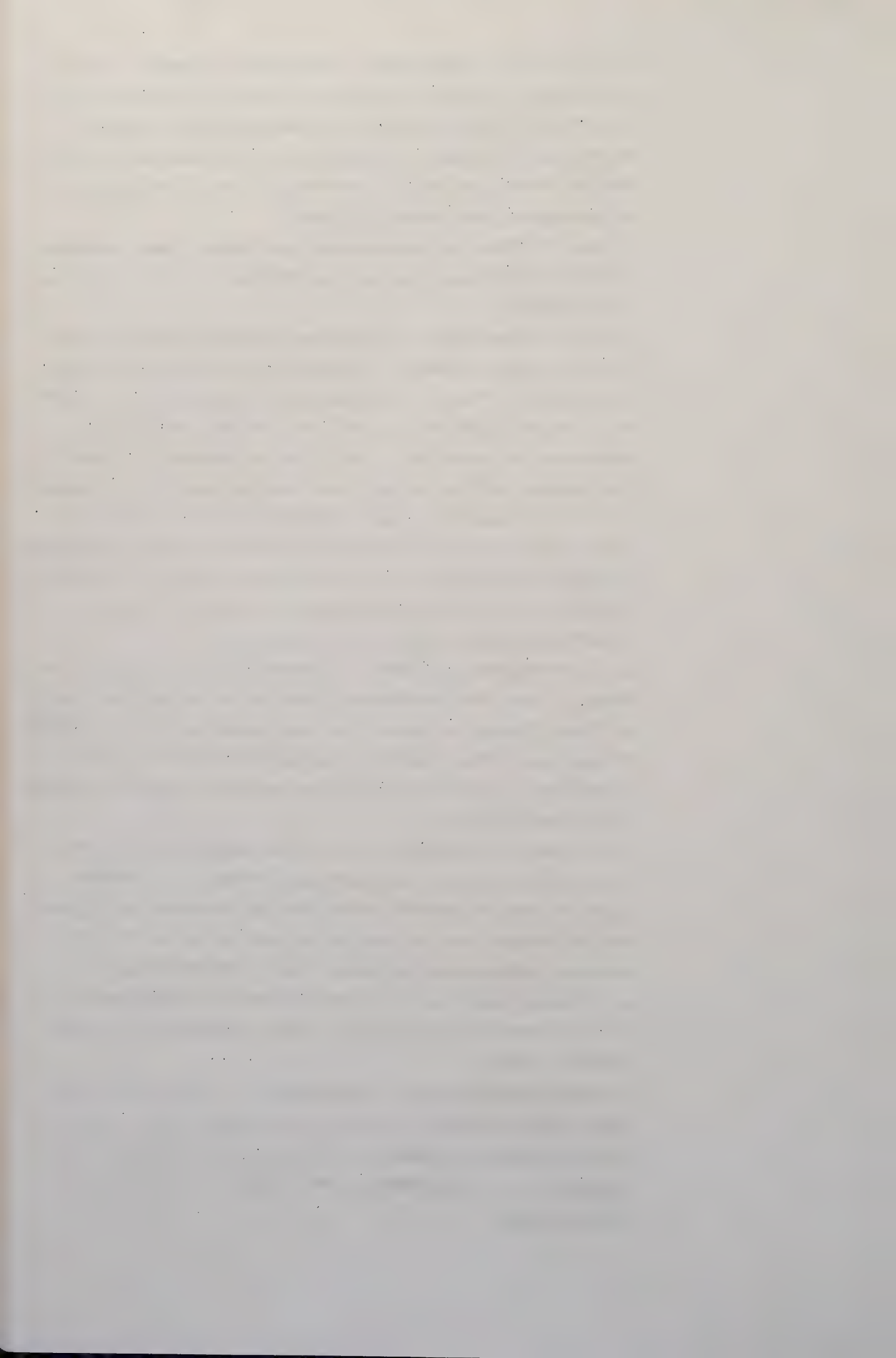
Les accès vasomoteurs se produisent toujours après une exposition au froid d'environ 5 minutes, tous les doigts deviennent blancs et "morts" tant que dure l'exposition. Une dizaine de minutes après retour dans une ambiance chaude, ils deviennent rouge-violacé, gonflés et douloureux, ils sont plus chauds, puis se produit une réaction sudorale, la sensation de plénitude des doigts disparaît et ils se refroidissent un peu au toucher. Des accès érythrosiques avec sensation de gonflement digital, suivie d'une crise sudorale, surviennent aussi en ambiance très chaude. La flexion forcée des doigts détermine une pâleur des téguments.

Les paresthésies persistent en dehors de toute exposition au froid, à type d'engourdissement des doigts le matin au réveil, de fourmillements au repos, les bras pendants, ou de sensation d'"écoulement d'un fluide" depuis le tiers inférieur des avant-bras jusqu'aux articulations interphalangiennes distales sur la face palmaire.

Les douleurs des extrémités digitales apparaissent sur tous les doigts, mais plus nettement sur l'index et le médius droit, en cas de pression forte sur les phalangettes (préhension de charges par le bout des doigts), et en cas de traumatismes, vibratoires notamment (outils de jardinage).

Les articulations des trois derniers doigts droits et de l'index gauche sont douloureuses à la pression ou à la mobilisation forcée.

La sensibilité tactile et thermique de la face palmaire des doigts reste émoussée. Ils sont plus souples, mais les gestes fins sont encore difficiles (il parvient difficilement à se boutonner et ne peut ramasser une aiguille, il écrit très difficilement).



Les arthralgies sont nettement améliorées; elles persistent aux coudes, aux épaules, dans la région lombosacrée (il existait sur les tomographies de 1970 et 1973, un aspect d'arthrite sacroiliaque avec élargissement des espaces interarticulaires et densification irrégulière des berges), la raideur articulaire et les douleurs de la face interne des cuisses sont diminuées, la période de dérouillage est écourtée.

La peau s'est désinfiltrée au niveau du visage où les rides sont bien visibles ; sur les avant-bras, elle se plie facilement, mais elle est encore largement épaissie sur le dos des mains et sur les doigts.

Les nodules et cordages ont disparu sur l'avant-bras gauche, mais il persiste un nodule dermique profond d'un demi centimètre juste au-dessus du pli du poignet droit où existaient antérieurement des cordages mesurant jusqu'à 5 cm de long. Au niveau des doigts, seuls les annulaires gardent encore un nodule sur le versant cubital de leur face dorsale, juste en aval de l'articulation métacarpophalangienne, très fermes, saillants, mesurant 12 mm de long à droite, 6 mm à gauche.

Les doigts conservent tous leur aspect hippocratique, les phalanges sont raccourcies, élargies et arrondies à leur extrémité ; les ongles paraissent plus larges que longs, ils sont striés et bombés, leur extrémité s'infléchissant vers la pointe du doigt ; ils restent très durs et leur pousse est toujours lente. La pilosité est normale et il n'existe pas d'ulcération cutanée.

Après les six mois d'arrêt consécutifs à son accident hémiparétique, il n'a pu reprendre qu'une activité professionnelle de gardiennage en raison de son handicap fonctionnel.

Cas n° 5 - (16 ans d'évolution) :

Le patient, âgé de 35 ans, occupe alternativement, depuis plus de deux ans, les postes de décroûteur et de vidangeur-filtreur, quand les premiers symptômes apparaissent en 1960.

Il accuse des paresthésies et des douleurs digitales, des crises vasomotrices au froid qui touchent progressivement l'auriculaire, le médius droit, puis tous les doigts, sauf le pouce gauche, et ensuite les pieds.

La peau devient infiltrée, épaisse sur la face antérieure des



avant-bras et sur les mains, les doigts prennent un aspect boudiné, la sensibilité pulpaire est diminuée et les gestes fins rendus difficiles.

En 1962, s'installent des nodules cutanés sur la face dorsale des doigts et la face antérieure des poignets, plus nombreux à droite. Les radiographies des mains objectivent alors une résorption osseuse distale des phalangettes, à l'exception de celles du pouce et de l'index gauche.

Il n'existe pas d'altération de l'état général.

En 1965, il est muté comme conducteur de polymérisation en salle de contrôle protégée, il n'a que rarement à effectuer des contrôles dans l'atelier.

Sur les radiographies de JUILLET 1967 existe une image d'ostéolyse en bande transversale située juste en aval du milieu de la phalangette du pouce droit ; les 7 autres phalangettes, précédemment lysées, sont totalement reminéralisées mais raccourcies ; leur extrémité est élargie et paraît plus dense radiologiquement en raison d'une trabéculatation osseuse plus fine ; sur les clichés de profil, les extrémités apparaissent rétrofléchies vers la face dorsale du doigt. Cliniquement, les phalangettes des doigts atteints d'AOL paraissent raccourcies et étalées.

Entre 1966 et 1973, se manifestent des douleurs sternocostales, de l'épaule droite, des genoux, des chevilles, de la face antérieure des cuisses, ainsi que des lombalgies sans signe d'arthrite sacroiliaque à la radiographie de 1971. En 1969 et 1974, il se plaint temporairement de vertiges, mais les chiffres tensionnels ont toujours oscillé entre 11/6 et 13/8 cm Hg.

En 1976, après 16 ans d'évolution, l'aspect radiologique des phalangettes est inchangé par rapport à 1967, l'image de pseudofracture sur le pouce droit semble fixée.

Bien que moins intenses et fréquents, les phénomènes de Raynaud des doigts surviennent toujours à l'exposition au froid, notamment au lavage des mains dans l'eau froide ; seul, le pouce gauche est complètement respecté, l'index gauche est rarement affecté.

Les accès vasomoteurs continuent de toucher les pieds à partir des chevilles ; le vent froid ou la marche pieds nus sur un sol froid déclenchent une pâleur des orteils et une sensation de "pied en verre", "fragile", qui lui fait appréhender la marche.

En dehors de ces phénomènes, les paresthésies palmaires persistent, mais sont bien moins fréquentes.

La sudation palmaire est importante, mais en ambiance thermique tempérée, la température et la coloration des téguments sont normales. Des douleurs des extrémités digitales respectant les deux premiers doigts gauches sont toujours provoquées par les pressions fortes, la préhension d'objets lourds par le bout des doigts (gros sacs), les vibrations (outils de jardinage), les chocs violents, mais les mouvements de pianotage ne suffisent plus à déclencher de douleur. Les douleurs ne sont plus vives sur le pouce droit malgré l'absence de reminéralisation de l'ostéolyse.

Les irrégularités du sol provoquent des douleurs dans les pieds, ce qui l'oblige à porter des semelles épaisses.

L'examen des pieds est normal.

Les derniers nodules cutanés ont disparu en 1973, les téguments des doigts sont encore légèrement épaissis, difficiles à pincer ; c'est surtout la pulpe des phalangettes qui est épaissie à leur niveau, la sensibilité thermoalgésique et tactile sont diminuées. Ces doigts restent gourds et il est encore gêné pour les mouvements fins des doigts (écriture, pose d'un appât sur un hameçon), mais il boutonne facilement ses vêtements.

Les phalangettes des doigts atteints par l'AOL sont très raccourcies, élargies transversalement, leur extrémité est arrondie, les ongles sont courts et bombés, ils poussent lentement et restent durs à couper. Cet aspect pseudohippocratique est moins net sur l'index droit, il est absent sur les deux premiers doigts gauches. La pilosité est normale.

Il n'existe pas d'ulcération pulpaire des phalangettes.

2.1.7.2. Mesures thérapeutiques

Plusieurs traitements médicaux n'ont apporté aucune amélioration sensible aux manifestations angioneurotiques, cutanées ou radiologiques chez nos patients traités.

- Divers vasodilatateurs : (HYDERGINE^R ; PRAXILENE^R ; DUVADILAN^R) chez sept patients (cas 1, 3, 9, 10, 11, 12, 13)
- Des perfusions de solutés macromoléculaires : RHEOMACRODEX^R chez deux patients (cas 3, 9), ou DEXTRAN^R chez un autre patient (cas 10)
- Des corticoïdes : (CORTANCYL^R) chez trois d'entre eux (cas 1, 3, 7)
- Des insaponifiables de soja (PYASCLEDINE^R) chez un seul patient (cas 1)
- Différents médicaments visant à la reconstruction du squelette osseux (CALCIUM, STEROCYL^R) chez trois patients (cas 1, 3, 13)
- Par contre, chez l'un d'eux (cas 1) le STROMBAJECT^R aurait entraîné une nette amélioration des polyarthralgies, alors que les anti-inflammatoires courants n'ont apporté qu'une réduction passagère de la raideur articulaire matinale (INDOCID^R), ou bien sont restés sans effet (TANDERIL^R, NIFLURIL^R)

ADAMS (1972) n'a pas constaté non plus d'amélioration symptomatique par le GRISEOFULVINE^R.

Une SYMPACTHECTOMIE dorsale a été pratiquée dans quelques cas : pour HESS et coll. (cités par HERELL, 1967), et WILSON et coll. (1971), l'opération soulagerait la plupart des symptômes fonctionnels du côté où elle est réalisée, mais ne modifierait pas l'évolution de l'AOL.

Dans deux de nos cas, (cas 6 et 12), elle n'a apporté en fait qu'une amélioration passagère des symptômes angioneurotiques, pendant trois ou quatre mois. Chez le premier de ces deux patients, elle a été bilatérale et associée à une oxygénothérapie en caisson hyperbare, en 1968 ; l'AOL de l'index gauche et du pouce droit est totalement reminéralisée quatre ans plus tard, mais au bout de huit ans, les troubles vasomoteurs, et, à un moindre degré, l'infiltration sclérodermiforme des extrémités des quatre membres, persistent.

Le deuxième (cas 12) a été opéré de stlectomie droite en 1966, l'AOL a mis plus de quatre ans à se reconstruire totalement et 10 ans plus tard, il souffre toujours de douleurs et d'accès vasomoteurs des doigts dont l'infiltration n'a que peu diminué.

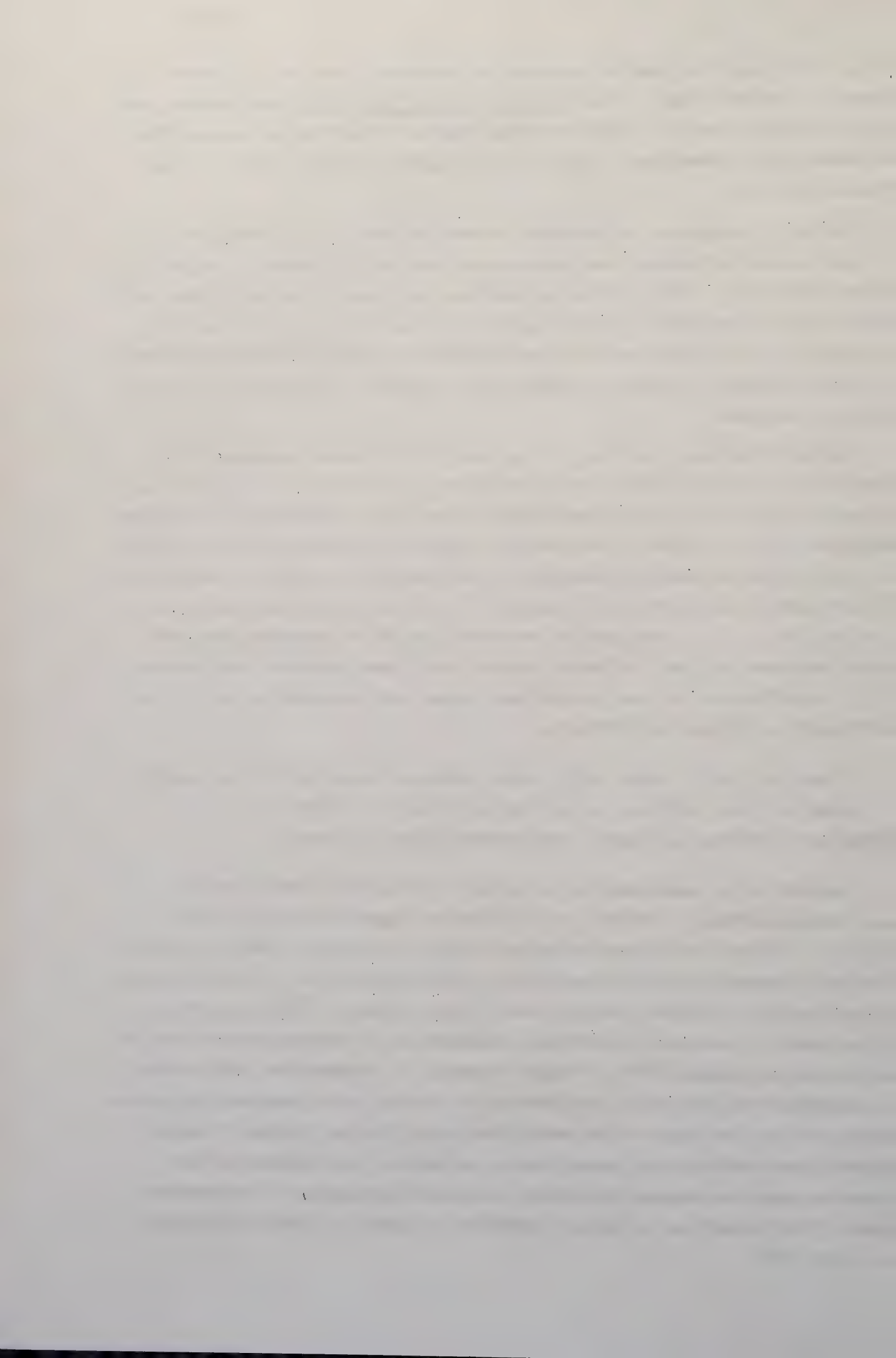
- Les différents traitements entrepris ne paraissent donc pas influencer le cours des acrosyndromes ; c'est l'importance de l'exposition qui semble jouer un rôle déterminant dans leur évolution, même si la maladie est susceptible de débiter alors même que l'exposition à de hautes teneurs en C.V. a cessé (cas 2, 12, 13).

L'évolution spontanée de la maladie semble tributaire de la soustraction du risque. Le seul stigmate d'une certaine regression de la maladie, malgré la persistance d'une forte exposition, consiste en l'apparition de calottes reminéralisées à l'extrémité des phalangettes (cas 1, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11) ; toutefois, il ne s'agit pas ici d'une véritable guérison des lésions acroostéolytiques puisque l'ostéolyse continue de progresser en direction de la base des phalangettes.

L'amélioration des symptômes, la regression des lésions cutanées et la reminéralisation de l'AOL se réalisent après suppression de l'exposition au risque ; il ne s'agit pas nécessairement d'une éviction absolue à des teneurs minimales de C.V., puisque la régression clinique et la reconstruction osseuse se sont produites chez des patients qui ont conservé un emploi au secteur de polymérisation comme tamiseur (cas 23), conducteur de polymérisation en cabines (cas 4, 5), conducteur de séchoirs (cas 13), ou ensacheur (cas 14), mais dans tous les cas, ces mutations ont permis une réduction considérable de l'exposition au C.V. par rapport aux postes antérieurement occupés de décroûteurs ou vidangeurs-filtreurs.

L'étude de l'AOL a montré qu'il existe habituellement une relation entre la durée de l'exposition et la gravité des lésions ostéolytiques ; les symptômes cliniques diminuent aussi beaucoup plus lentement.

L'intérêt de la soustraction des malades aux teneurs élevées en C.V. est particulièrement confirmé par l'évolution observée chez un patient (cas 7). Celui-ci est d'abord vidangeur-filtreur depuis mai 1968, il devient ensuite préparateur de solutions pour la polymérisation, il est alors installé dans l'atelier de polymérisation, mais n'a que rarement à faire auprès des autoclaves. Il commence à souffrir de douleurs et de troubles vasomoteurs des extrémités en automne 1959 ; l'année suivante, il présente une infiltration sclérodermiiforme des mains, des pieds, et du visage, puis plus tard, des nodules dermiques sur les mains et les avant-bras, mais il n'est l'objet d'aucune surveillance radiologique durant toutes ces années. Les douleurs et les troubles angioneurotiques régressent et ne sont pratiquement plus ressentis après 1967 jusqu'à ce qu'il soit réaffecté au poste de vidangeur-filtreur en AOUT 1971.



Quinze jours plus tard les douleurs digitales réapparaissent, puis les phénomènes vasomoteurs ; il existe à ce moment là, une AOL de neuf doigts qui a évolué jusqu'aux 2/3 distaux sur 5 d'entre eux. Cinq ans plus tard, l'AOL n'est pas totalement réparée, les nodules cutanés ont disparu, mais les doigts restent encore infiltrés et douloureux à la pression, les accès vasomoteurs sont moins fréquents, mais surviennent toujours.

Cette récidive des troubles après réexposition à de fortes concentrations de C.V. est à rapprocher de ce qu'ont observé SUCIU et coll. (1975) : les manifestations cutanées ont disparu après mutation de poste chez tous les travailleurs, mais une "éruption papuleuse" est réapparue aussitôt chez l'un d'eux quand il est repassé dans son ancienne zone de travail, sans rien toucher.

Il importe donc de dépister précocément les sujets atteints d'acrosyndrome de façon à les soustraire au plus tôt à l'exposition au C.V., cette mesure permettant de limiter la gravité des manifestations et d'en réduire le temps d'évolution.

Puisque des mutations à des postes exposant à des faibles teneurs en C.V. peuvent conduire à une régression des acrosyndromes, il est permis d'espérer que l'abaissement considérable de la pollution des ateliers pourra conduire à la disparition de cette pathologie particulière.

Le fait qu'aucun nouveau cas n'ait été découvert dans les usines françaises depuis 1973 autorise en tout cas un certain optimisme.

2.1.7.3. Pronostic

Si l'évolution propre des différentes manifestations de l'acrosyndrome paraît favorable, le pronostic lointain pour le malade est plus difficile à déterminer en raison de l'association possible d'autres troubles. L'hémi-parésie droite survenue chez un patient français (cas 1) a régressé sans séquelle. Mais pour une femme qui a présenté un acrosyndrome après avoir travaillé seulement cinq jours avec du P.C.V. fondu et du chlorure de méthylène, l'évolution s'est faite vers la mort (MAC CORD, 1970).

Il n'a encore jamais été rapporté de cas d'angiosarcome chez des sujets atteints d'acrosyndrome, mais les acrosyndromes se trouvent souvent associés à d'autres manifestations de connaissance plus récente ; "nerveuses" (SUCIU et coll., 1975), respiratoires (LANGE et coll., 1974 ; LILIS et coll., 1975 ; SUCIU et coll., 1975), hématologiques (LANGE et coll., 1974 ; VELTMAN et coll., 1975), hépatiques et portales (MARSTELLER et coll., 1973 ; LANGE et coll., 1974 ; VELTMAN et coll., 1975 ; LILIS et coll., 1975).

- 2.2 - Autres manifestations bénignes de l'intoxication chronique par le C.V.

Les acrosyndromes, surtout lorsqu'il existe la triade angiocutanéo-acroostéolytique, sont suffisamment caractéristiques pour être diagnostiqués dans tous les cas, et leur fréquence apparaît relativement faible dans la population exposée. Mais le C.V. affecte en réalité un nombre beaucoup plus élevé de travailleurs ; certains effets sont restés longtemps méconnus, soit parce qu'ils sont banaux (troubles nerveux et généraux), soit parce qu'ils restent relativement latents cliniquement, et sont découverts à l'occasion de bilans approfondis, comme c'est le cas pour les troubles endocriniens, pulmonaires, hématologiques ou hépatiques.

-2.2.1. - Les troubles neurovégétatifs et généraux

Les études statistiques de SUCIU et coll. (1967 et 1975) et VELTMAN et coll. (1975) mettent en évidence chez un nombre élevé de travailleurs de la polymérisation, l'apparition précoce de symptômes que SUCIU et coll. regroupent sous l'appellation de "syndrome asthénovégétatif".

Le tableau suivant (tableau n° 20) montre les différents symptômes rencontrés, et le pourcentage de travailleurs qui s'en plaignent, par rapport au nombre total de sujets examinés : 168 pour SUCIU et coll. , 70 pour VELTMAN et coll.

TABLEAU n° 20 - TROUBLES NEUROVEGETATIFS ET GENERAUX

SYMPTOMES	POURCENTAGE DE PATIENTS AFFECTES	
	SUCIU et coll. (168 travailleurs)	VELTMAN et coll. (70 travailleurs)
- céphalées	36	12,9
- nervosité	9	
- vertiges		37,1
- baisse de mémoire	13	
- insomnie	3	
- asthénie générale	7	38,6
- asthénie sexuelle	24,1	18,6
- anorexie	23	
- perte de poids	12	
- paresthésies des extrémités	4,7	31,4

- FILATOVA & coll. (1974) retrouvent aussi un "syndrome asthénonévrotique " avec céphalées et insomnie chez 28 des 57 patients examinés.

- Un état subfébrile est signalé par FILATOVA & GRONBERG (1958), ANTONIOUJENKO (1968), ANGHELESCU & coll.(1969), STULOVA (1973), mais n'a jamais été confirmé dans les autres études ;

- Quant aux polynévrites mentionnées par ANTONIOUJENKO (1968) et STULOVA (1973), elle ne sont pas observées par les autres auteurs. L'examen neurologique est toujours normal en dehors d'une hyposensibilité de la pulpe des doigts chez les sujets, atteints d'acrosyndrome, du fait de l'infiltration cutanée. L'hémi-parésie droite survenue chez un travailleur français (cas 1) a regressé en quelques jours sans séquelle, l'EEG était normal; seule l'observation d'AOL de TAKEUCHI & MABUCHI (1973) fait état de troubles électroencéphalographiques à type d'ondes alpha diffuses à l'éveil et aux stimulations lumineuses, mais le patient était hypertendu et porteur de lésions angiosclérotiques au fond de l'oeil. L'E.E.G., l'étude de la conduction nerveuse ainsi que l'E.M.G. sont normaux chez les deux patients de CORDIER & coll (1966).

L'aspect de dermatomyosite chronique décrit par SUCIU & coll. (1967) à partir des trois biopsies musculaires n'a jamais été retrouvé, et MISGELD (1973) note bien chez un sujet atteint d'acrosyndrome une forme myopathique des potentiels electro-myographiques des fléchisseurs des doigts, mais il attribue ces modifications à l'oedème du derme et des petits filets nerveux.

Le pourcentage de morbidité rapporté par ces auteurs est élevé, et il est possible que les symptômes courants ne soient pas toujours imputables au C.V., ils ne sont, de toute façon, pas spécifiques.

-En ce qui concerne les cas d'AOL, en tout cas, les signes généraux ou nerveux ne sont que rarement associés, d'après les observations rapportées:

- une asthénie générale passagère et une somnolence existent dans les deux cas de CORDIER & coll.(1966);

- des céphalées et une hypersomnie dans trois des huit cas de ANGHELESCU & coll.(1969);

- des bourdonnements d'oreilles et une surdité bilatérale liés à des lésions cochléaires dans le cas de MISGELD (1973);

- parmi les dix patients de LANGE & coll.(1974), cinq accusent des sensations vertigineuses, trois une baisse de l'acuité visuelle, trois une baisse de l'acuité auditive et deux des céphalées.

- Dans notre étude, sur les quatorze patients atteints d'AOL, trois ont présenté transitoirement une légère asthénie générale (cas 1,2,3) et deux une asthénie sexuelle (cas 1 et 3), trois autres des vertiges survenus plusieurs années après l'apparition de l'AOL (cas 5,6,10).

La durée de l'asthénie sexuelle a été limitée ici à cinq mois et trois mois, alors que pour SUCIU et coll (1975), elle peut persister pendant toute la période d'exposition au C.V., et pour WALKER (1976) encore trois ans après la fin de l'exposition.

Mais dans aucun des cas ne s'est manifestée de baisse sensible de l'état général ni de perte de poids.

2-2-2- Les troubles endocriniens

.A/ Des perturbations thyroïdiennes ont été signalées par SUCIU & coll.(1967 et 1975), ANTONIOUJENKO (1968), FENZI & coll.(1972), qui notent des troubles de la fixation de l'iode, notamment chez les patients porteurs d'atteintes cutanées sclérodermiformes (SUCIU); et STULOVA (1973) mentionne simplement une légère baisse du métabolisme de base en cas d'intoxication prolongée.

- Mais l'insuffisance thyroïdienne n'est pas décrite dans les autres publications sur l'AOL; la cholestérolémie est normale; un seul de nos patients (cas 11) présentait des chiffres élevés à 3,45 g/l déjà relevés avant toute exposition au C.V.; un an après le début de la maladie, les valeurs étaient normales à 2,2 g/l.

De plus, une étude statistique de WYATT & coll. (1975) montre que la cholestérolémie moyenne est légèrement plus élevée chez les 413 travailleurs d'une unité de polymérisation que chez les 469 ouvriers d'un atelier de comparaison après quatre ans de travail, mais qu'elle augmente moins dans les années ultérieures chez les travailleurs exposés au C.V.

.B/ Des perturbations surrénaliennes ont été mises en cause par des examens biologiques: abaissement du taux des 17 - céstostéroïdes entre 2,5 et 11 mg% chez dix-sept sujets hospitalisés (SUCIU & coll. 1975), abaissement de l'excrétion urinaire d'androstérone et de dihydroepiandrostérone environ un an après la fin de l'exposition au C.V. chez trois sujets présentant une asthénie sexuelle (WALKER, 1976).

Expérimentalement, PRODAN & coll (1975) ont observé une diminution du contenu en vitamine C dans le cortex surrénal de cobayes soumis à des intoxications aiguës de C.V. Mais chez l'homme, les perturbations biologiques n'ont pas été confirmées par d'autres auteurs, et les tableaux cliniques ne sont pas évocateurs d'un dysfonctionnement endocrinien marqué.

Dans deux de nos cas (cas 2 & 6) s'est manifesté un diabète neuf et huit ans après le début de l'exposition au C.V., mais il n'a pas été signalé d'état diabétique dans les autres publications.

Il est donc actuellement difficile de retenir une action du C.V. sur le système endocrinien en l'absence d'autres confirmations.

2.2.3. Les manifestations pulmonaires

Les travailleurs des unités de polymérisation, ont été soumis à de très fortes concentrations de C.V., certes, mais aussi à un certain empoussiérage en particules de P.C.V., variable selon les postes occupés. Pour les conducteurs de polymérisation et les vidangeurs filtreurs, l'exposition à des poussières de P.C.V. peut être considérée comme négligeable, surtout lorsque sont utilisés les procédés en phase liquide. Les décroûteurs ne sont que peu exposés même lors du râclage des croûtes.

Mais les ateliers d'ensachage et surtout de tamisage étaient souvent très pollués par ces poussières. FILOTAVA & coll.(1974), ont pu mesurer dans l'air d'un atelier d'ensachage de P.C.V. issu du procédé masse, des concentrations de poussières de P.C.V. variant entre 40 et 77 mg/m³. Il s'avère donc nécessaire de pouvoir préciser si les atteintes pulmonaires affectent préférentiellement les ensacheurs et les tamiseurs. Les études épidémiologiques devront mentionner cette qualification et ne pas tenir compte uniquement, dans les classifications, d'un emploi de décroûteur, qu'ont souvent occupé ces travailleurs au début de leur carrière dans la polymérisation. Rappelons que la taille moyenne des grains de P.C.V. obtenus par la polymérisation en émulsion est de l'ordre de 1 micron et que plus de 90 % des particules sont inférieures à 5 microns. La dimension des grains n'étant cependant pas strictement homogène et se répartissant selon une courbe de Gauss, il peut en fait se trouver avec tous les procédés de polymérisation, des grains inférieurs à 5 microns. Or de si petites dimensions permettent leur pénétration jusque dans les alvéoles pulmonaires. On conçoit alors l'intérêt de préciser si les travailleurs atteints de troubles respiratoires ont pu inhaler ou non ces fines particules quand on sait que les poussières de P.C.V., elles mêmes, ont été incriminées comme facteurs de troubles respiratoires, et que, plus récemment, des atteintes à type de fibrose pulmonaire ont aussi été décrites chez les travailleurs de la polymérisation du C.V.

2.2.3.1. Atteintes pulmonaires attribuées aux poussières de P.C.V.

.A/ Données expérimentales

La capacité des poussières de P.C.V. à déterminer des lésions pulmonaires, a été étudiée expérimentalement par FRONGIA & coll. (1974), qui ont exposé des cobayes et des rats à l'ambiance d'un atelier d'ensachage de P.C.V., en continu, pendant des périodes de deux à sept mois. Au bout de deux et quatre mois, ils mettent en évidence chez les cobayes une réaction intralobulaire histiocytaire en foyers, constituée d'histiocytes polymorphes et de cellules géantes comportant plusieurs noyaux et un cytoplasme finement granuleux ou vacuolisé. Chez les rats, il n'existe pas de réaction histiocytaire mais un épaississement des parois intralobulaires, dû à la présence d'histiocytes et de fibroblastes.

Après sept mois d'exposition, les remaniements pulmonaires sont comparables chez les deux espèces animales, ils consistent en foyers granulomateux composés d'éléments histiocytaires polymorphes, parfois géants et plurinucléés, comportant dans leur cytoplasme un matériel finement granuleux; chez les rats existe un épaississement septal lié à la prolifération des histiocytes et des fibroblastes, comme après deux mois et quatre mois d'exposition.

Ces données expérimentales semblent indiquer une action pathologique des poussières de P.C.V. sur le parenchyme pulmonaire. Il faut cependant remarquer que ces animaux, placés dans un atelier d'ensachage étaient exposés non seulement aux poussières de P.C.V. mais aussi certainement, à de faibles concentrations de C.V. De plus, même s'il ne s'agit que d'une exposition aux poussières de P.C.V., la pathogénie des lésions pulmonaires n'est pas expliquée pour autant; les grains de P.C.V. comportaient à cette époque beaucoup de C.V. monomère, l'agent causal pourrait être alors aussi bien les particules de P.C.V., par agression physique, que le C.V. piégé dans ces particules, par action chimique.

.B/ Observations chez l'homme.

Chez l'homme, les poussières de P.C.V. pourraient être à l'origine d'une pneumoconiose, comme le suggère l'observation de SZENDE & coll. (1970). Le patient qu'ils ont examiné a été soumis professionnellement à l'inhalation de poudre de P.C.V. pendant un an, il présente une dyspnée sévère, une polyglobulie, une diminution des tests fonctionnels respiratoires, et à la radiologie pulmonaire des images nodulaires qui sont plus denses vers les hiles.

L'examen histologique effectué sur du parenchyme pulmonaire prélevé par biopsie de la région apicale de la lingula, montre une fibrose diffuse modérée et de multiples foyers granulomateux ; au centre de ceux-ci, existe un matériel tantôt , par endroits, faiblement éosinophile, tantôt basophile, tantôt PAS-positif ; il s'y trouve parfois des particules étrangères non cristallines et non biréfringentes en lumière polarisée, entourées de tissu granuleux qui est constitué d'histiocytes, lymphocytes, plasmocytes et cellules géantes à corps étrangers et de fibres collagènes à disposition concentrique. Ces particules étrangères ont le même aspect microscopique que les poussières de PCV retrouvées dans l'atelier, elles disparaissent sur les coupes sous l'action du cyclohexanol qui est un solvant du PCV. Les grains de PCV semblent donc bien être à l'origine des remaniements parenchymateux observés à l'examen histologique et traduits radiologiquement par un aspect nodulaire.

Des troubles ventilatoires ont aussi été rapportés par VERTKIN et MAMONTOV (1970) chez des ouvriers affectés à la fabrication d'articles en PCV. Mais, à notre connaissance, il n'a pas été publié d'autre observation permettant de confirmer des remaniements histologiques des poumons chez l'homme.

2.2.3.2 Manifestations pulmonaires observées chez les travailleurs affectés à la polymérisation du CV

L'association de troubles de la fonction respiratoire avec des acrosyndromes, des thrombopénies et des fibroses portales, a été mise en évidence par les auteurs allemands (JUHE & Coll, 1973 ; LANGE & Coll, 1974). Chez 13 décroûteurs examinés en raison de l'existence d'une de ces manifestations, le bilan pulmonaire a montré :

- à la radiographie du thorax, une accentuation de la trame pulmonaire et une modification du hile gauche dans un cas ;
- à la spirométrie et à la pléthysmographie corporelle, des troubles ventilatoires restrictifs dans onze cas ;
- l'analyse des gaz du sang pratiquée chez 12 sujets , a révélé dans huit cas, une hypoxémie modérée avec abaissement de la P O₂ jusqu'à 62 mm Hg.

L'existence d'une hypoxémie et de troubles restrictifs peut faire évoquer des troubles de la diffusion alvéolocapillaire, comme il en existe dans les fibroses pulmonaires diffuses. Les six patients atteints d'AOL présentent tous ces troubles ventilatoires.

Cette association évoque la possibilité de remaniements fibreux de la trame pulmonaire comparables à ceux qui existent au niveau des vaisseaux et du tissu conjonctif cutané des extrémités.

L'association d'une insuffisance respiratoire de type restrictif à une atteinte hépatique avec fibrose portale a encore été observée par BERK & Coll. (1974) chez un homme de 30 ans qui a travaillé cinq ans et demi comme décroûteur.

- Dans les autres cas d'AOL, les radiographies pulmonaires sont normales. L'existence d'hypoxémie et de troubles de la diffusion alvéolocapillaire a cependant été observée dans un cas (GAILLARD, 1970). En fait, les troubles ventilatoires ont rarement été recherchés, mais ils sont absents dans l'observation n° 1 de MARKOWITZ et Coll. (1972) et chez quatre patients de notre étude (cas 1, 2; 3, 4) à l'examen spirométrique.

- Quant aux récentes études épidémiologiques sur l'exploration fonctionnelle respiratoire effectuées sur le personnel de la polymérisation, elles n'offrent pas de résultats concordants avec ceux des auteurs allemands.

SUCIU & Coll (1975) observent une légère diminution de la capacité vitale et surtout du VEMS; pour FILATOVA & Coll. (1974), le VEMS, mais aussi le rapport de TIFFENEAU, sont diminués chez 15 des 46 décroûteurs examinés, ce qui n'est pas en faveur de troubles restrictifs; MILLER & Coll. (1975) constatent également une diminution du volume expiratoire maximal chez 57,5 % des 348 travailleurs de la polymérisation examinés avec la même incidence chez les fumeurs et les non fumeurs quand l'âge est supérieur à 40 ans et la durée d'exposition à 20 ans, mais ils ne trouvent pas d'abaissement significatif de la capacité vitale, contrairement à LANGE & Coll. (1974).

- Des modifications radiographiques ont toutefois été retrouvées par d'autres auteurs : à type de fibrose linéaire chez plusieurs patients de SUCIU & Coll (1975), ou d'images réticulées linéaires et, parfois nodulaires chez 38 (26,7%) des 142 travailleurs examinés par LILIS & Coll (1975), qui ne remarquent pas de relation avec l'usage du tabac ou la bronchite chronique, mais une fréquence plus grande avec l'âge et avec l'existence de troubles circulatoires périphériques, 7 des 38 patients (18,4 %) présentant un syndrome de RAYNAUD.

D'après ces publications, les FIBROSES PULMONAIRES semblent représenter un risque supplémentaire pour les travailleurs de la polymérisation du CV, mais, apparemment, avec moins de gravité que les autres manifestations, du fait de la discrétion de leur traduction radiographique et spirométrique, et de la faible incidence signalées jusqu'à ce jour.

Dans ce secteur de la polymérisation, le CV monomère pourrait être l'agent causal puisqu'il a pu être incriminé chez l'animal par PRODAN et Coll. (1975) comme responsable de fibroses pulmonaires marquées avec augmentation des mucopolysaccharides dans les membranes alvéolaires, mais les cobayes avaient été exposés deux heures par jour pendant 1 à 3 mois à de très fortes con-

centrations de CV (100 000 ppm). Il serait intéressant de rechercher si des travailleurs exposés exclusivement au CV, dans les unités de synthèse du monomère notamment, risquent de présenter de telles affections pulmonaires. Celles-ci demandent encore à être confirmées par d'autres études visant à connaître la nature des lésions parenchymateuses, la proportion des travailleurs atteints et, l'interaction possible d'autres facteurs, professionnels ou extraprofessionnels.

2-2-4 Les atteintes hépatiques toxiques

- Fibrose portale et lésions sinusoidales -

Des lésions hépatiques toxiques, caractérisées principalement par des remaniements des sinusoides et par une fibrose portale, sont également observés chez les travailleurs exposés au C.V.

D'autres agents sont connus pour provoquer ce type de lésions hépatiques. Le THOROTRAST, produit de contraste utilisé en radiologie de 1930 à 1953 pour réaliser des angiographies et des splénoportographies, est aussi responsable de fibroses portales (FRÜHLING et coll., 1956 ; - PIZON, 1969 ; BARET et coll., 1972), de même que l'ARSENIC, qui a été incriminé chez des viticulteurs allemands utilisant de façon répétée des insecticides arsenicaux (ROTH et coll., 1957), et chez des malades qui ont développé une hypertension portale après avoir reçu, de 3 à 22 ans plus tôt, de l'arsenic sous forme de solution de Fowler pour le traitement d'un psoriasis (MORRIS et coll., 1972 ; POPPER et THOMAS, 1975).

Les aspects anatomiques des "lésions toxiques chroniques du foie chez les travailleurs de la fabrication du PCV" ont été décrits initialement par MARSTELLER et coll., en 1973. C'est après avoir remarqué chez quelques ouvriers d'une usine, l'existence de varices oesophagiennes et de splénomégalies associées à des altérations du parenchyme hépatiques, qu'ils ont été amenés à rechercher un type de pathologie commune chez 20 patients au moyen de tests biologiques, d'examen radiologiques et scintigraphiques, de laparoscopies et de biopsies hépatiques. Ces bilans digestifs systématiques leur ont permis de découvrir fréquemment une fibrose plus ou moins marquée de la capsule de Glisson, des espaces portes et des parois des sinusoides hépatiques, pouvant s'accompagner de

splénomégalias et parfois d'hypertension portale (H.T.P.).

Avant eux, quelques auteurs avaient toutefois relevé une pathologie hépatique non spécifique :

- en 1949, TRIBUKH et coll. signalent une "hépatite toxique avec hépatomégalie molle", chez 15 des 48 travailleurs qu'ils ont examinés, et qui étaient en fait employés à la fabrication de compounds de P.C.V., et exposés notamment à des diphényles chlorés.
- en 1963, SOCIU et coll. retrouvent chez 168 travailleurs de la polymérisation du C.V., non seulement des manifestations angio-neurotoniques et une infiltration sclérodermiforme des téguments, mais aussi une hépatomégalie sans ictère dans 30 % des cas, qui s'associe à une splénomégalie dans 6 % des cas, et s'accompagne parfois d'une diminution de la sérumalbumine et d'une élévation des aldolases sériques. L'hépatomégalie disparaîtrait après arrêt de l'exposition, ce qui serait en faveur d'une atteinte toxique.
- en 1965, PUSHIN souligne la fréquence plus élevée des "affections du foie et des voies biliaires" chez les ouvriers fabriquant du P.C.V., par rapport aux ouvriers d'autres ateliers d'une usine.
- en 1967, HARRIS et ADAMS observent une hépatomégalie chez un de leurs 2 patients atteints d'AOL.

Mais aucun de ces auteurs n'a apporté de description histologique. Seuls, SUCIU et coll. (1963) signalent simplement un aspect d'hépatite chronique à propos de 2 ponction-biopsies hépatiques.

Mis à part certaines formes évoluées, ces atteintes hépatiques sont le plus souvent peu parlantes cliniquement ou biologiquement ; ceci explique qu'elles soient restées longtemps inconnues, avant que MARSTELLER et coll. (1973) n'entre-

prennent systématiquement des investigations laparoscopiques, qui permettent de les suspecter, sans les distinguer d'autres fibroses hépatiques, et des biopsies, qui sont indispensables pour en faire le diagnostic.

2-2-4-1 Les facteurs étiologiques

Ils restent encore imprécis, étant donné que l'affection nécessite souvent une recherche systématique pour être découverte. La connaissance des angiosarcomes a cependant contribué à multiplier les études histologiques, et à mettre en évidence des atteintes hépatiques généralement inconnues des patients.

- Si la fréquence dans les populations exposées au C.V. ne peut encore être déterminée, le NOMBRE de CAS mentionnés dans la littérature commence à grossir.
- Aux U.S.A., MARTIN et coll. (1974) et BERK et coll. (1975) ont publié une observation dont ils ont pu suivre l'évolution histologique après soustraction à l'exposition au C.V.. THOMAS et coll. (1975) ont observé 7 cas de fibrose associée à un angiosarcome, et 5 cas de fibrose isolée. Dans leur étude épidémiologique portant sur 354 travailleurs, LILIS et coll. (1975) observent 54 cas d'hépatomégalie (15 %) et 12 cas de splénomégalie (3,4 %), dont 11 sont associés à l'hépatomégalie ; la fréquence de l'hypertrophie hépatique et splénique est nettement inférieure à celle trouvée par MARSTELLER et coll. (1975), mais l'aspect anatomique n'a pas été étudié.
- En Angleterre, 7 cas de fibrose portale avec H.T.P. (dont un développera un angiosarcome) sont décrits par SMITH et coll. (1976) ; 4 de ces cas sont étudiés en échotomographie par TAYLOR et coll. (1976).
- Une observation française a été rapportée par BONNETON et coll. (1977), elle concerne un travailleur exposé 22 ans au C.V. dans

l'usine D.

DOR et coll. (1975) ont publié un cas original d'angio-me capillaire et caverneux diffus du foie, qui s'est révélé chez un travailleur de l'usine B par une hypertension portale après 18 ans d'exposition ; ce cas pose le problème de la responsabilité éventuelle du C.V. dans la genèse de ces angiomes, et d'une forme de passage vers l'angiosarcome, cette hypothèse n'a toutefois pas pu être confirmée en l'absence d'autopsie, de plus la biopsie hépatique n'a pas montré de fibrose des espaces portes.

- En étendant leurs études systématiques à 44 travailleurs de la polymérisation et 6 de la transformation du P.C.V., MARSTELLER et ses collègues allemands ont confirmé en 1975 la fréquence élevée des lésions histologiques du foie ; sur 49 examens laparoscopiques et biopsiques effectués, ils retrouvent en effet 40 fois une fibrose capsulaire, 39 fois une collagénisation des parois sinusoidales, 48 fois un élargissement et / ou une prolifération des cellules bordantes des sinusoides (avec cependant des modifications minimales dans 25 cas), et 15 fois une fibrose septale.

- L'AGE des sujets au moment du diagnostic est de 38,3 ans pour MARSTELLER et coll. (1975), si l'on se réfère aux 40 patients qui présentent des signes macroscopiques de fibrose capsulaire ; mais des lésions histologiques sont aussi retrouvées chez un de leurs patients âgé de 27 ans, comme dans le cas de BERK et coll. (1975) ; pour les 7 cas de SMITH et coll. (1976), l'âge varie de 32 à 57 ans.

- LE TEMPS D'EXPOSITION moyen au C.V. est de 11 ans si l'on ne considère d'après la publication de MARSTELLER et coll. (1975) que les fibroses septales manifestes. Par contre, si l'on retient la fibrose pénicillée périsinusoïdale, la durée moyenne d'exposition est de 5 ans au moment où le diagnostic est établi, mais un

travailleur (cas n° 42), qui n'a été exposé que 1 an et 9 mois, présente ces deux types de lésions associés, et une splénomégalie.

Le patient de BERK et coll. (1975) présente une splénomégalie, une fibrose périsinusoïdale et portale marquée, une activation (irrégularités cytonucléaires, hypertrophie) des hépatocytes et des cellules bordantes des sinusoides après 5 ans et demi d'exposition comme décroûteur.

Pour les 7 patients de SMITH et coll. (1976), le temps d'exposition se situe entre 4 et 15 ans lors de la découverte de l'H.T.P. et de la fibrose portale.

2-2-4-2 Les signes cliniques

- Les signes fonctionnels sont souvent absents ou peu spécifiques ; ils consistent en douleurs de l'hypochondre droit ou en douleurs abdominales vagues chez 15 des 50 patients examinés par MARSTELLER et coll. (1975), de sorte que bien des observations concernent des sujets dépistés lors d'un bilan systématique. Signalons qu'un cas de SMITH et coll. (1976) a été découvert à l'occasion d'une laparotomie effectuée chez un malade souffrant d'un ulcère duodénal depuis 15 ans.

L'affection se révèle rarement par des hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes dues à une H.T.P., comme dans le cas de BONNETON et coll. (1977), dans 4 cas sur 50 sujets examinés par MARSTELLER et coll. (1975), et dans 4 des 7 cas de SMITH et coll. (1976).

Les signes de défaillance hépatique majeure ne sont habituellement pas retrouvés, mais BERK et coll. (1975) signalent un ictère passager chez leur patient de 27 ans qui, curieusement, a présenté un épisode fébrile.

- L'examen met parfois en évidence une circulation collatérale abdominale (BONNETON et coll. 1977). Plus souvent, la palpation

retrouve une hépatomégalie et / ou une splénomégalie ; sur les 7 cas de SMITH et coll. (1976), l'hépatomégâlie est retrouvée 6 fois (de 4 à 6 cm sous le rebord costal droit), une splénomégâlie lui est associée 4 fois (de 2 à 4 cm sous le rebord costal gauche). Chez les 50 patients examinés par MARSTELLER et coll. (1975), l'hépatomégalie est présente 31 fois ; cliniquement, la splénomégâlie n'est perçue que 16 fois : 4 fois isolément, et 12 fois en association avec l'hépatomégalie.

Mais des CAS de FIBROSE EXISTENT SANS QUE LE FOIE ou LA RATE NE PUISSENT ETRE PALPES (SMITH et coll., 1976 : cas n° 6). Leur dépistage exige donc d'autres recherches, biologiques et paracliniques.

2-2-4-3 Les signes biologiques

Ce sont parfois les tests biologiques qui font découvrir les lésions hépatiques chez des sujets sans manifestation clinique : 3 cas sur 274 sujets examinés par CRECCH et MAKK (1975), d'après des tests hépatiques perturbés ; 2 cas de SMITH et coll. (1976) en raison d'une thrombopénie aux examens de surveillance systématique.

- Une THROMBOPENIE est retenue par MARSTELLER et coll. (1975) chez 42 sujets sur 50, pour un chiffre de plaquettes inférieur à 150.000/mm³. Elle est présente avec des chiffres bas (de 39.000 à 80.000/mm³) dans 5 des 6 cas de fibrose portale où la numération plaquettaire a été effectuée par SMITH et coll. (1976), mais absente dans 3 cas de MAKK et coll. (1974).

- Les TESTS HEPATIQUES n'apparaissent pas systématiquement perturbés.

Pour MARSTELLER et coll. (1975), le test de rétention de la B.S.P. à 45 minutes est le plus fréquemment perturbé : 38 fois sur 50 sujets examinés, alors que les autres tests hépatiques

sont plus souvent en défaut : les S.G.O.T. et les S.G.P.T. sont élevées 15 et 17 fois sur 50, les phosphatases alcalines 17 fois sur 50, la bilirubine 12 fois sur 50.

Dans les 7 cas de fibrose portale de SMITH et coll. (1976), la rétention de la B.S.P. à 45 minutes est élevée chez 5 des 6 patients examinés, la bilirubine est élevée chez 2, et à la limite supérieure de la normale chez 4 d'entre eux ; les phosphatases alcalines ne sont élevées que chez un seul, et les transaminases chez 3 d'entre eux ; l'albumine et les globulines sériques sont normales, sauf chez un patient, éthylique, dont la serumalbumine est abaissée à 24 g/l.

Dans 3 cas de MAKK et coll. (1974), les phosphatases alcalines sont élevées dans les 3 cas, les S.G.P.T. dans 2, les S.G.O.T. dans un cas, la bilirubine dans un cas ; mais les L.D.H. sont normales dans chaque cas.

Les gammaglutamyltranspeptidases (γ G.T.) sont élevées dans les 3 cas de MAKK et coll. (1974), et dans 2 cas mentionnés par TAYLOR et coll. (1976).

L'intégrité de certains tests hépatiques est encore retrouvée dans l'observation de BONNETON et coll. (1977), où bilirubine, phosphatases et transaminases sont normales ; par contre, la cléarence de la B.S.P. est perturbée (Kl à 7,2 %), et il existe également, en l'absence de signe anatomique de cirrhose, une élévation des béta-et des gammaglobulines à l'électrophorèse, qui n'est cependant pas retrouvée habituellement par les autres auteurs.

Dans l'observation de BERK et coll. (1975), la bilirubine, les S.G.O.T., les phosphatases alcalines, et la clearance de la B.S.P. sont perturbées au moment de la découverte des lésions sinusoïdales et portales chez un travailleur de 27 ans

exposé 5 ans et demi au C.V. ; mais après 2 ans et demi d'arrêt de l'exposition, tous ces tests se sont normalisés ; même des examens plus élaborés sont normaux, comme l'étude du débit sanguin total du foie et de la consommation d'oxygène du foie, la clearance de la B.S.P. sur 60 minutes, de la tricarbo-cyanine colorée au vert d'indocyanine, et de la bilirubine non conjuguée marquée, sur une période de 30 heures ; seule la courbe d'élimination de la cholyglycine est perturbée.

Cette observation montre bien le caractère aléatoire des perturbations des tests hépatiques. S'ils permettent parfois de découvrir des lésions, ils ne sont pas spécifiques ; souvent, ils sont peu perturbés, ou franchement normaux, de sorte qu'aucun test actuel n'est suffisant à assurer un dépistage rigoureux des atteintes hépatiques.

2-2-4-4 Le bilan radiologique

- L'ABDOMEN SANS PREPARATION peut confirmer l'existence d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie.
- LE TRANSIT OESOGASTRODUODENAL peut montrer des signes indirects de splénomégalie par la présence d'une empreinte sur la grande courbure de l'estomac et surtout des signes indirects d'H.T.P. par l'objectivation de varices oesophagiennes et cardio-tubérolaires (7 fois sur 50 cas pour MARSTELLER et coll. 1975) ; celles-ci sont encore mises en évidence par l'oesogastros-copie (2 fois sur 50 pour MARSTELLER et coll. 1975).
- L'ARTERIOGRAPHIE HEPATIQUE a parfois montré un trajet irrégulier des artères hépatiques et une parenchymatographie hétérogène (BONNETON et coll., 1977), mais ces images sont inconstantes et plutôt évocatrices de cirrhose. L'intérêt de cet examen réside en fait dans la recherche d'un angiosarcome associé.

- LA SPLENOPORTOGRAPHIE peut révéler également un trajet tortueux des vaisseaux intrahépatiques ; mais ces anomalies sont le plus souvent minimales (SMITH et coll., 1976), et comme l'artériographie hépatique, elle risque d'être négative, alors que la biopsie prouve l'existence d'une fibrose portale (2 cas de CREECH et MAKK, 1975). En cas d'hypertension portale, elle permet cependant de découvrir une veine porte anormale, un reflux portal et / ou des varices oesophagiennes ; elle permet aussi d'objectiver l'hypertension par la mesure de la pression intrasplénique.

En ce qui concerne la mesure des pressions veineuses, on ne trouve encore que peu de données dans la littérature. Dans le cas de BERK et coll. (1975), le cathétérisme des veines sous-hépatiques montre une pression capillaire légèrement élevée, à 12 mm Hg, alors que la pression dans les veines sus-hépatiques est de 3 mm Hg. Cinq après qu'ait été pratiquée une splénectomie, BONNETON et coll. (1977) retrouvent par iléoportomanométrie peropératoire une hypertension à 31 mm Hg, mais il existe dans leur cas une fibrose particulière de la veine porte. MARSTELLER et coll. (1975) ont réalisé une fois une mesure peropératoire de la pression portale, ils indiquent qu'elle n'est que légèrement élevée, la splénomégalie est pourtant marquée (15 x 12 x 7 cm : cas n° 7). Mais dans 4 cas étudiés par SMITH et coll. (1976), la pression intrasplénique est nettement élevée à 30, 25, 30 et 24 mm Hg (cas 2, 5, 6 et 7) avec dans les deux derniers cas, une pression des veines hépatiques bloquée légèrement élevée à 12 et 14 mm Hg respectivement.

2-2-4-5 La scintigraphie hépatique et splénique

La scintigraphie au sulfure de technetium 99 ou à l'or 197 affirme l'hypertrophie hépatique et / ou splénique.

L'étude de MARSTELLER et coll. (1975) en montre bien l'intérêt puisqu'elle a permis de mettre en évidence une splénomégalie dans 37 des 48 cas où elle a été pratiquée (2 sujets avaient déjà été splénectomisés), alors que, cliniquement, la splénomégalie n'était retrouvée que 16 fois. Elle peut montrer aussi une fixation hétérogène du parenchyme hépatique évoquant un aspect de cirrhose. (MAKK et coll., 1974) ; mais elle risque, elle aussi, d'être mise en défaut, comme dans 2 cas de CREECH et MAKK (1975).

2-2-4-6 L'échotomographie

Récemment, l'application de l'échotomographie à la recherche de lésions hépatiques chez les travailleurs exposés au C.V. (TAYLOR et coll., 1976) a permis de confirmer ou de découvrir l'existence d'altérations du foie ou de la rate.

Elle renseigne sur le degré de splénomégalie, d'hépatomégalie, de dilatation de la veine porte, ainsi que sur l'état du parenchyme et de la capsule hépatique.

Sur 17 sujets exposés, elle permet à TAYLOR et coll. (1976) de découvrir chez 5 d'entre eux des anomalies inconnues, telles que : splénomégalie (4 fois), dilatation de la veine porte (3 fois), hépatomégalie avec un degré anormal de fibrose (1 fois), et consistance ~~anormale~~ normale du parenchyme (1 fois). Chez un autre patient présentant des tests hépatiques perturbés, une thrombopénie et une splénomégalie, elle montre , outre la splénomégalie, un aspect de cirrhose sévère. Chez 3 sujets, elle retrouve la splénomégalie connue cliniquement. Chez 3 autres sujets atteints de fibrose portale, diagnostiquée par biopsie hépatique, elle confirme une lésion hépatique sans permettre de préciser le type anatomique; elle est interprétée comme "hypertrophie hépatique avec infiltration stéatosique possible" dans un cas, comme "légère modification de la consistance hépatique" dans un autre

cas, ou encore comme "altération cirrhotique marquée et infiltration stéatosique."

Cet examen apparait donc prometteur pour la surveillance médicale des travailleurs exposés ; il est facile à supporter pour les patients et sans danger. Mais il est long et exige un personnel médical qualifié et entraîné pour sa réalisation, et surtout pour son interprétation, étant donné les caractères mineurs des anomalies décrites. Il doit encore faire l'objet d'études détaillées pour que l'on connaisse sa valeur comme méthode de dépistage de lésions hépatiques même discrètes ; en effet, dans ces premières études, il a été mis en défaut dans 2 cas où il a été interprété comme normal alors qu'il existait une fibrose hépatique confirmée histologiquement. Mais il peut actuellement prendre place parmi les examens de surveillance des travailleurs exposés, car il semble plus fidèle que les examens biologiques, et moins traumatisant que des investigations approfondies comme l'angiographie, la laparoscopie ou la biopsie hépatique, qu'il ne saurait toutefois remplacer dans les cas où existe une présomption de lésion hépatique.

2-2-4-7 La laparoscopie

La laparoscopie montre fréquemment des signes manifestes, directs ou indirects, d'atteinte hépatosplénique, dont MARSTELLER et coll. (1975) ont fait une description détaillée.

- Les aspects du foie

Son augmentation de volume se traduit habituellement par un aspect émoussé de son bord inférieur.

Sa surface est soit irrégulière et ondulée, soit granuleuse et finement granitée, soit franchement nodulaire, et elle réfléchit mal la lumière de l'appareil (25 fois sur 49 cas examinés par MARSTELLER et coll., 1975).

Elle est remaniée par des lésions de FIBROSE CAPSULAIRE, localisée ou diffuse, rencontrée très souvent (40 fois sur 46 pour MARSTELLER et coll., 1975). Au minimum, il s'agit d'un aspect laparoscopique fibreux en virgule ou en étoile, à un degré de plus, et plus fréquemment, l'aspect est celui d'un reticulum, fin ou large, puis celui de plaques d'allure cicatricielle, petites ou plus larges et concaves, et, au maximum, il existe un épaissement capsulaire blanchâtre de type périhépatite chondroïde.

De plus, les vaisseaux capsulaires sont volontiers ectasiés (23 fois sur 46 pour MARSTELLER et coll., 1975).

- Les aspects de la rate

La rate peut aussi apparaître fibreuse et hypertrophiée. Son bord crénelé prend un aspect dentelé lorsque la splénomégalie est importante. La capsule montre parfois des signes de périsplénite avec de petites plaques blanchâtres saillantes, de la taille de têtes d'épingles à celle de lentilles ; ce n'est que rarement que ces plaques prennent l'aspect d'un revêtement blanchâtre rappelant la périsplénite chondroïde.

- Des signes indirects d'H.T.P. sont représentés par une ectasie des vaisseaux péritonéaux (7 fois sur 49 pour MARSTELLER et coll., 1975), parfois associée à une petite lame d'ascite (1 seule fois pour MARSTELLER et coll., 1975). Mais toutes ces altérations sont non spécifiques et non significatives d'une étiologie précise. La BIOPSIE reste indispensable pour affirmer les lésions histologiques du foie induites par le C.V.

2-2-4-8 Les aspects anatomopathologiques
.....

A/ Les aspects macroscopiques :

a/ Le foie

Les seules données d'ordre macroscopique concernant

les foies atteints de fibrose sont actuellement fournies par la laparotomie et la laparoscopie ; la description en a été faite précédemment.

b/ La rate

L'étude macroscopique de la rate, par contre, a pu être réalisée après splénectomie. Elle peut être volumineuse avec un poids variant de 560 à 1050 g pour les 5 cas de THOMAS et coll. (1975), un poids de 1200 g dans le cas de BONNETON et coll. (1977) ; et pour les 3 cas de MARSTELLER et coll. (1975), le poids est de 300, 500 et 1250 g ; dans ce dernier cas, sa taille atteint 23 x 13 x 6 cm. Elle est entourée d'une capsule présentant des plaques fibreuses, déjà décrites.

B/ Les aspects histologiques

a/ Le foie

Histologiquement, les lésions hépatiques sont souvent moins prononcées que l'on pourrait s'y attendre d'après l'aspect macroscopique.

- L'atteinte du parenchyme hépatique

Cette atteinte est discrète, et l'architecture lobulaire est habituellement conservée.

Quelques zones intralobulaires, bien limitées, d'hépatocytes en état de dégénérescence ballonnante, ainsi que des éléments cellulaires isolés en état de nécrose acidophile sont observés dans tous les cas de MARSTELLER et coll. (1975) et GEDIGK et MULLER (1975) ; mais THOMAS et coll. (1975) ne considèrent pas ces dégénérescences et nécroses hépatocytaires comme plus marquées que dans un prélèvement biopsique de routine.

Il existe également, disséminés dans un parenchyme normal, des groupes d'hépatocytes montrant des irrégularités cytonucléaires ; des éléments de petite taille sont juxtaposés

à des hépatocytes volumineux, dont certains sont bi- ou trinucclés ; les noyaux sont volumineux, irréguliers, et contiennent plusieurs nucléoles (THOMAS et coll., 1975 ; GEDIGK et MULLER, 1975). Toutefois, MARSTELLER et coll., (1975) n'attribuent pas de caractère spécifique à ces aspects d'irritation (ou d'activation), ni à la stéatose modérée qu'ils observent.

- Les atteintes mésenchymateuses

Plus caractéristiques, les lésions mésenchymateuses sont dominées en premier lieu par la FIBROSE. Celle-ci est manifeste, constituée d'épaississements focaux, au niveau de la capsule de Glisson et dans la région sous-capsulaire, où elle désorganise les travées et se prolonge jusqu'aux espaces portes.

Elle intéresse les ESPACES PORTES qu'elle hypertrophie, en leur donnant parfois un aspect arrondi, caractéristique pour POPPER et THOMAS (1975), et qui la différencierait de la cirrhose.

Elle peut rompre la plaque limitante du parenchyme hépatique (POPPER et THOMAS, 1975) et englober quelques hépatocytes ou groupes d'hépatocytes. Des néocanalicules biliaires et quelques infiltrats lymphoïdes sont souvent associés à cette fibrose portale qui affecte également les branches de la veine porte en séparant dans la paroi, muscle lisse et tissu élastique (POPPER et THOMAS, 1975). Mais seul le cas de BONNETON et coll. (1977) a la particularité de présenter un cordon fibreux sur la veine porte dans sa partie préhépatique.

A partir de l'espace porte, cette fibrose se prolonge parfois jusqu'aux espaces portes voisins par des septas conjonctifs périlobulaires, ou encore, elle réalise des septas fibreux unissant la veine porte et la veine centrolobulaire ; mais cette fibrose septale est plus rarement observée (15 fois sur 49 biopsies, pour MARSTELLER et coll., 1975).

Une discrète FIBROSE INTRALOBULAIRE PERISINUSOÏDALE siège dans l'espace de Disse ; difficile à observer en techniques standards, elle peut être mise en évidence par la coloration des fibres de réticuline et collagènes, au trichrome de MASSON ; elle est à l'origine de l'image de CAPILLARISATION des SINUSOIDES ; cette collagénisation des parois sinusoïdes est observée 39 fois sur 49 biopsies par MARSTELLER et coll. (1975).

A ces lésions de fibrose, induites par le C.V., s'associe aussi une atteinte particulière des SINUSOIDES, constituée de deux éléments : - une DILATATION SINUSOÏDALE, irrégulièrement répartie, et - surtout, une HYPERPLASIE des cellules bordant les sinusoïdes (Nous retiendrons cette terminologie, car il est difficile de préciser le type cellulaire impliqué : cellule réticuloendothéliale, cellule de KUPFFER, cellule de ITO) ; leur nombre est augmenté et elles sont parfois organisées en chaînettes (GEDIGK et MULLER, 1975), leur noyau peut présenter un aspect irrité : irrégulier, hyperchromatique et élargi, bombant dans la lumière. Ces modifications prédominent dans les zones où s'observe également une ectasie des sinusoïdes et une fibrose périsinusoïdale (POPPER et THOMAS, 1975).

En somme, il coexiste, dans ces foies, des lésions de fibrose affectant surtout les espaces portes et la capsule, et des zones intralobulaires non systématisées où s'associent une dilatation des sinusoïdes, un aspect irrité, et une prolifération des cellules bordant les sinusoïdes, une fibrose périsinusoïdale, et une irrégularité des hépatocytes. Ces aspects ne sont cependant pas spécifiques du C.V., ils peuvent s'observer dans des cas de thorotrastose (BARET et coll., 1972), ou d'intoxication à l'arsenic (MORRIS et coll., 1972 ; POPPER et THOMAS, 1975).

b/ La rate

Outre la fibrose capsulaire, l'examen histologique de la rate objective deux types de lésions : une hyperplasie des follicules de MALPIGHI avec de volumineux centres clairs et de larges zones périfolliculaires qui tendent à fusionner, - et une dilatation des sinusoides de la pulpe rouge, souvent bordés de cellules réticuloendothéliales cuboïdes. POPPER et THOMAS (1975) observent également un élargissement des gaines périartérielles, participant à la taille inhabituelle des follicules, et parfois, des hémorragies autour des artères pénicillées et des follicules lymphoïdes.

2-2-4-9 Evolution
.....

L'évolution de ces lésions est dominée du point de vue clinique par le risque d'H.T.P. Dans le cas de BONNETON et coll. (1977), des hémorragies digestives sont réapparues 5 ans après splénectomie, mais le patient est resté exposé au C.V. et les lésions de fibrose ont pu s'aggraver.

A l'inverse, 3 patients de SMITH et coll. (1976) qui avaient subi un shunt portocave pour H.T.P., et qui ont été soustraits au contact du C.V., vont bien après 3, 6 et 8 ans d'évolution ; ils ne suivent aucun régime de restriction protidique et ne présentent pas de signe d'encéphalopathie.

L'effet de la soustraction au risque peut être apprécié du point de vue de l'évolution biologique et histologique grâce à l'observation de BERK et coll. (1975) ; chez un travailleur de 27 ans, exposé 5 ans et demi au C.V., la biopsie hépatique met en évidence une fibrose portale et périsinusoïdale, un aspect irrité des hépatocytes et des cellules bordant les sinusoides ; à ce moment-là, la bilirubine, les S.G.O.T., les phosphatases alcalines et la rétention de la B.S.P. sont élevées ; mais après 2 ans et demi d'arrêt de l'exposition, tous les tests biologiques sont normalisés, et à la biopsie, l'aspect irrité des hépatocytes et des cellules

bordant les sinusoides n'est pas retrouvé; par contre, la fibrose périportale et périsinusoïdale persiste et paraît même avoir progressé.

Une telle évolution demande à être confirmée, mais d'après ces premières constatations, il semble que la fibrose continue à progresser en dépit d'un arrêt de l'exposition au risque, alors qu'il paraît exister un stade où les lésions cellulaires sont encore réversibles, et où une éviction du risque permettrait peut-être d'éviter une atteinte irréversible, voire une transformation maligne de ces cellules.

2-3 Les angiosarcomes du foie et les études de la mortalité des travailleurs exposés au CV

2-3-1 Les angiosarcomes du foie

Les angiosarcomes du foie, encore désignés sous le terme d'hémangiosarcomes, d'hémangioendothéliosarcomes, d'hémangiomes malins, de sarcomes angioblastiques ou de sarcomes des cellules de Kupffer, sont des tumeurs rares . EDMONDSON (1958) n'en observe qu'un cas sur 50.000 autopsies effectuées en 44 ans à Los Angeles - ROLAND et coll. n'en relèvent que 55 cas rapportés dans la littérature en 1958 ; et plus récemment, LUDWIG et HOFFMANN (1975) en colligent 120 cas mondiaux.

Mais ces tumeurs sont classiquement décrites chez des sujets exposés à différents agents chimiques ou physiques. En particulier, le THOROTRAST et l'ARSENIC, qui, nous l'avons signalé, peuvent provoquer des fibroses portales comme le C.V., sont aussi responsables d'angiosarcomes hépatiques. MAC MAHON et coll. (1947) ont rapporté le premier cas consécutif à l'injection de thorotrast, puis les observations de BASER et coll. (1960), BATZENSCHLAGER et coll. (1961) ont confirmé cette atteinte ; pour DA SILVA HORTA (1967), le temps de latence entre la date de l'injection et la date des premières manifestations tumorales est de l'ordre de 22 ans. L'arsenic a été mis en cause chez des malades traités par la solution de Fowler pour un psoriasis (REGELSON et coll., 1968), et chez des vignerons allemands utilisant des insecticides arsenicaux (ROTH, 1957). Un angiosarcome du foie a également été observé avec le RADIUM (ROSS, 1932), et en association avec une hémochromatose (SUSSMAN et coll., 1974).

La rareté de survenue spontanée des angiosarcomes a fait ressortir leur fréquence plus élevée chez les travailleurs exposés au C.V., confirmant l'action cancérogène expérimentale (MALTONI et LEFEMINE, 1974). Après que la firme américaine Goodrich ait fait savoir, en Janvier 1974, que 3 de ses employés étaient décédés d'angiosarcome du foie, et à

la suite de l'observation princeps rapportée par CREECH et JOHNSON en mars 1974, les recherches épidémiologiques ont fait découvrir de nombreux autres cas parmi les employés d'usines traitant le C.V.

2-3-1-1 Les cas d'angiosarcomes connus chez les travail-
.....
leurs exposés au C.V.
.....

Au début 1975, HEATH et coll. publient une série de 13 cas américains, tous apparus en une dizaine d'années dans une population d'environ 20.000 travailleurs exposés au C.V. Le nombre de cas d'angiosarcomes primitifs du foie attendus chaque année aux U.S.A. étant de 25 à 30, soit une incidence de l'ordre de 0,014 cas par an et pour 100.000 habitants, le risque d'angiosarcome du foie apparaît ainsi 400 fois plus élevé chez les travailleurs exposés au C.V.

Tous les cas mondiaux connus sont recensés par le C.I.R.C. et classés par pays selon un numéro d'ordre déterminé par leur date de découverte. Leur nombre s'élève déjà à 67 en mars 1977 ; le nombre de cas connus dans chaque pays est rapporté dans le tableau n° 21.

Après celui de CREECH et JOHNSON (1974), plusieurs de ces cas ont fait l'objet de publications comme nous le signalons au tableau n° 21 ; un par LEE et HARRY (1974), 6 par BLOCK (1974), 2 par LANGE et coll. (1974), 2 par MALTONI (1974), un par ZIMMERMANN et ECK (1975). Les cas américains ont été colligés successivement par HEATH et coll. (1975) (13 cas), puis par MAKK et coll. (1975) (15 cas), les caractères histologiques de 13 cas ont été précisés par THOMAS et POPPER (1975).

En France, la première observation, concernant un travailleur décédé en 1967, a été présentée à la Société de Médecine du Travail et d'Ergonomie de Lyon, lors de la séance du 13 Décembre 1974, et publiée en 1975 par RAVIER et coll. Puis BONNETON et coll. (1975) rapportent l'observation du 2° cas français, qui s'est caractérisé comme le précédent par une rupture spontanée de l'angiosarcome. Le 3° cas français a fait l'ob-

Tableau n° 21 - Cas mondiaux d'angiosarcomes du foie chez
des travailleurs exposés au chlorure de vinyle (en Mars 1977).

Pays	Nombre de cas	Age moyen (années)	Durée d'exposition (années)	Délai : début d'exposition - diagnostic (années)	Cas particuliers d'exposition	Nombre de cas publiés - Auteurs
U.S.A.	21	48	16	19	1:isolation de fils électriques 1:comptable	1:CREECH et JOHNSON (1974) 6:BLOCK (1974) 13 : HEATH et coll. (1975) 15:MAKK et coll.(1976)
ALLEMAGNE	3	56	20	25	1:synthèse du C.V.	
GRANDE- BRETAGNE	3	54	19	22	1:enduction tissus avec du P.C.V.	1:LEE et HARRY (1974)
NORVEGE	1	56	21	22		
P.F. ALLEMANDE	8	43	14	16	1:remplissage de bombes pesticides	2:LANGE et coll.(1974) 1:ZIMMERMANN et ECK (1975) 1:GOKEL et coll.(1976)
ITALIE	3	44	10	14	1:fabrica- tion de sacs en P.C.V.	2 : MALTONI (1974)
HECOSLO- VAQUIE	3	41	14,5	14,5		
ROUMANIE	1	27	5,5	11		
CANADA	10	47	17	19		9:DELORME et MAKK(1975)
JAPON	1	52	22	22		
YUGOSLA- VIE	3	45	20	20		
BELGIQUE	1	63	17	18		
FRANCE	9	49	18	22		1:RAVIER et coll.(1975) 1:BONNETON et coll. (1975) 1:RETY et coll. (1976) 1:COUDERC et coll. (1976)

jet d'une communication devant la Société de Médecine du Travail et d'Ergonomie de Lyon lors de la séance du 12 Décembre 1975, et de la publication en 1976 de RETY et coll. En 1976, COUDERC et coll. rapportent un nouveau cas d'angiosarcome osseux révélateur de la tumeur hépatique. Au total, en Mars 1977, 9 cas sont connus en France ; 6 d'entre eux ont été examinés histologiquement par PIALAT (communication personnelle) et seront publiés ultérieurement. Nous avons pu suivre l'évolution du 3° cas français, déjà publié (RETY et coll., 1976), mais au sujet duquel nous apportons de nouveaux éléments dans l'observation reprise ci-dessous.

2-3-1-2 Observation du 3° cas français
.....

Monsieur NAV... F., né le 6 Janvier 1920 en Italie, est adressé dans une clinique chirurgicale de la banlieue lyonnaise en Décembre 1974, pour le bilan d'une masse épigastrique douloureuse qu'il a découverte lui-même.

- L'histoire professionnelle débute à l'âge de 11 ans. Il est successivement berger pendant 4 ans, maçon pendant 2 ans, et scieur de bois pendant 4 ans. Après 5 ans de guerre, dont 9 mois de captivité, il entre dans une usine de fabrication de P.C.V. (usine A), où il est affecté à différents postes :

- 10 ans à la polymérisation du C.V. comme décroû-
teur d'autoclaves (1946 - 1956).

- 16 ans à la synthèse du C.V. à partir de l'acé-
tylène, comme conducteur d'appareils (1956 - 1972),

- 2 ans 1/2 à la préparation de compounds vinyli-
ques (Mars 1972 - Septembre 1974).

- Dans ses antécédents, il n'existe pas d'épisode pathologique notable entraînant un arrêt de travail supérieur à 15 jours, et en particulier, aucune manifestation vasculaire, cutanée ou acroostéolytique. Il boit moins d'un litre de vin par jour, et ne fume pas.

Mais en 1973, il est traité à l'indométacine et à la colchicine pour une goutte. En Juillet 1974, il reçoit à nouveau des

antiinflammatoires en raison d'une nouvelle crise de goutte. Dès le mois d'Août, il se plaint de gastralgies à caractère ulcéreux. En Octobre, la cholécystographie est normale, mais au transit oesogastroduodénal, la région pylorobulbaire est très déformée et inflammatoire. Le 15 Novembre, l'oesogastroscoie affirme l'existence d'un ulcère du bulbe duodenal, auquel sont dès lors attribuées les douleurs.

- L'histoire de la maladie commence courant novembre 1974, où il perçoit une masse douloureuse de l'épigastre. Il est alors hospitalisé du 16 au 31 Décembre pour un bilan.

L'amaigrissement est de 12 kilos depuis 6 mois.

Il existe une hépatomégalie lisse dans l'hypochondre droit, et une tuméfaction épigastrique molle, mobile à la respiration, et très douloureuse à la palpation. Le bilan donne les renseignements suivants :

- Biologie : V.S. : 10 % - N.F., ionogramme sanguin, T.S., T.C. : normaux. Phosphatases alcalines légèrement élevées à 6,3 u. Bodanski ; prothrombine : 60 %.

- Radiographie pulmonaire normale.

- Transit oesogastroduodénal : pas de remaniement de l'estomac, mais présence d'une niche du sommet du bulbe duodénal.

- Artériographie coeliomésentérique : artère hépatique droite d'aspect normal, artère hépatique gauche de calibre relativement grêle. Du tronc coeliaque naît une énorme artère splénique qui est particulièrement flexueuse et très dilatée, elle semble refoulée en arrière par la masse épigastrique. La coronaire stomachique est également de calibre grêle. Le calibre de la mésentérique supérieure paraît normal, ainsi que celui des artères rénales.

- Scintigraphie pancréatique : normale.

- Scintigraphie hépatique : de face, surface du foie un peu augmentée de volume, et amputée par une énorme lacune du pôle supéroexterne du lobe droit et une encoche au niveau de la partie inféroexterne de ce lobe. De profil, aspect concave du bord postérieur du foie.

Cette dernière exploration est en faveur d'un processus tumoral hépatique.

- Le patient est réhospitalisé le 13 Janvier 1975.

- La laparotomie, le 15 Janvier 1975, confirme l'existence d'une tumeur appendue par un pédicule d'environ 3 cm de diamètre à la face inférieure du lobe gauche du foie, retombant en avant du pédicule hépatique jusqu'à la petite courbure de l'estomac ; cette tumeur polylobée, de 15 cm de diamètre, paraît très hémorragique. Au pôle inférieur du lobe droit existe une zone ramollie ressemblant à une tumeur intrahépatique du même type que la précédente, et pouvant correspondre à l'image de la cartographie. Malgré le caractère multiple des localisations hépatiques, l'intervention est décidée en raison du risque d'hémorragie spontanée que fait courir la tumeur épigastrique. L'exérèse de cette tumeur molle, adhérente à l'estomac, est laborieuse, mais satisfaisante.

- Examen anatomique de la pièce opératoire (Docteur TUAILLON, Examen n° 528.422) - La masse tumorale est en majeure partie occupée par des nappes hémorragiques nécrotiques et de larges zones fibreuses. Les prélèvements examinés ne comportent pas de parenchyme hépatique. La prolifération néoplasique revêt deux types bien distincts avec juxtaposition de nappes cellulaires pleines, et d'amoncellement de formations vasculaires. Le premier aspect est celui d'un sarcome peu différencié, constitué par des cellules fusiformes ou encore globuleuses, siège d'une anisocaryose considérable avec présence de noyaux monstrueux hyperchromatiques. Par endroits, des lumières vasculaires étroites font évoquer un angiome, mais elles sont bordées par des cellules endothéliales aux atypies considérables. Le second aspect est celui d'un angiome caverneux, il est fait de formations vasculaires de type capillaire, de taille très inégale, pouvant atteindre de grandes dimensions ; le revêtement endothélial est fait de cellules, soit sensiblement normales, soit manifestement néoplasiques, et l'on retrouve ici des dystrophies nucléaires considérables ; un certain nombre de ces cavités sont encombrées par de fines ramifications. Le diagnostic retenu est celui d'hémangioendothéliosarcome.

- Les suites opératoires sont simples.

Les plaquettes qui étaient à 40.000 le jour de l'intervention sont retrouvées à 170.000 deux jours plus tard.

La portographie, réalisée le 21 Janvier 1975 par ponction de la veine ombilicale, montre une très bonne opacification de la branche gauche de la veine porte, ainsi que du lobe gauche du foie. Par contre, le produit de contraste ne passe pas dans la branche droite de la veine porte.

Le patient quitte le service le 11 février après avoir reçu 100 mg de Méthotrexate par la veine ombilicale.

- Il poursuit la chimiothérapie en ambulatoire : endoxan (100 mg.) et oncovin (2,5 mg.) chaque semaine, mais avec une interruption de 3 semaines en raison d'une leucopénie. Le 23 mars 1975, le bilan biologique est le suivant : - NF : 3.850.000 GR./mm³, 2.000 G.B./mm³, polynucléaires neutrophiles : 30 % - Hb : 10,6 g/l. - V.G. : 0,86 - H.C. : 33 % - légère élévation des gammaglutamyltranspeptidases : 82 UI (N : 20), des phosphatases alcalines : 5,5 u. Bodanski, des lacticodéshydrogénases : 290 (N : 240) - La bilirubine, les transaminases (S.G.O.T. et S.G.P.T.), les ornithine-carbamyltransférases, la clearance de la B.S.P. et les plaquettes (175.000/mm³) sont normales, et la recherche des alphafoetoprotéines, négative.

- Le 15 Avril 1975, l'état général s'est nettement amélioré ; le foie est toujours palpable, mais son volume paraît avoir diminué, et il est moins douloureux à la palpation. Les leucocytes sont à 5.000/mm³, et la chimiothérapie est reprise jusqu'en mai.

- Nouvelle hospitalisation le 13 Mai 1975, en raison de méloénas entraînant une anémie à 1.800.00 G.R./mm³.

- Myélogramme et bilan de coagulation sont normaux, en dehors d'une légère hypoprothrombinémie à 67 %.

- A la scintigraphie hépatique, l'aspect du foie est comparable à celui de décembre 1974, mais les deux lacunes situées dans le lobe droit paraissent plus volumineuses.

- Le 4 Juin, la gastroscopie objective une énorme ulcération du bulbe, de 2 à 3 cm de diamètre, comblée par un caillot avec des signes d'hémostase récente, qui est certainement responsable des hémorragies digestives.

- Le 13 Juin, l'artériographie coeliomésentérique retrouve une volumineuse artère splénique, et une artère hépatique de petit calibre. Il existe une tumeur hypervasculaire du foie avec, d'une part, un écartèlement des branches de l'artère hépatique, et d'autre part une vascularisation anarchique constituée d'artères irrégulières et de lacs sanguins persistant très tardivement après la fin de l'injection. Cette tumeur intéresse l'ensemble du lobe droit. Par ailleurs, le retour splénoportal paraît perturbé, la veine splénique est très nettement visible ; il existe une stase du produit de contraste à son niveau alors que le tronc porte n'est pas opacifié.

- Devant la persistance des meloenas et du syndrome anémique (2.090.000 G.R./mm³ ; hémoglobine : 6,6 g/l) malgré les transfusions, une nouvelle intervention est décidée.

- Laparotomie médiane, le 16 Juin 1976, l'exploration des lésions est d'emblée très hémorragique ; elle révèle une vaste ulcération duodénale de 2 cm sur 3 dont le fond est occupé par la tumeur hépatique qui saigne ; c'est à ce niveau que se situe la source de l'hémorragie, mais il semble plutôt s'agir d'un envahissement duodénal que d'un ulcère. Il est pratiqué une résection duodénale et d'une partie de l'antre gastrique, et un rétablissement de la continuité par anastomose gastro-jéjunale. Le caractère très hémorragique de la région sous-hépatique fait renoncer à toute autre exploration.

- Le malade décède le 29 Juin 1975 dans un tableau de coma hépatique.

Il n'a pas été fait d'autopsie. Mais l'examen anatomopathologique de la pièce duodénale montre de multiples nodules néoplasiques dans l'épaisseur de la paroi, atteignant par endroits la muqueuse. Ils sont en majeure partie nécrosés et constitués de cellules fusiformes à noyaux irréguliers, ovalaires ou globuleux, qui forment des nodules pleins, ou entou-

rent de petites lumières vasculaires. Il s'agit donc bien d'un envahissement du duodenum par l'angiosarcome hépatique.

2-3-1-3 Les facteurs étiologiques

Si les angiosarcomes du foie, chez les ouvriers exposés au C.V., peuvent être associés à une fibrose portale, il n'a pas été signalé, à notre connaissance, d'association, même différée, avec une acroostéolyse, ni avec des troubles vasculaires ou cutanés périphériques.

A/ Aspects étiologiques habituels

- Le plus souvent, pourtant, leur apparition s'observe aussi chez des travailleurs soumis autrefois à de fortes expositions au C.V. dans les unités de polymérisation, conducteurs, vidangeur-filtreurs, et surtout décroûteurs d'autoclaves, qui ont pu travailler en outre dans un atelier de synthèse du monomère comme dans notre observation.

- La durée d'exposition moyenne au C.V. est de l'ordre de 17 ans : 18 ans pour les 13 cas de HEATH et coll. (1975), 16,9 ans pour les 15 cas de MAKK et coll. (1976) ; mais des temps d'exposition de 4 ans seulement (cas n° 5 de MAKK et coll. ; cas anglais n° 3), ou de 5 ans (cas n° 6 de MAKK et coll.) semblent suffisants pour induire ces tumeurs, alors que d'autres cas sont consécutifs à des expositions aussi longues que 29 ans (HEATH et coll., 1975). Dans notre observation, la durée d'exposition totale est de 28 ans, avec des degrés d'exposition variés : très élevée pendant 10 ans de décroûtage, relativement élevée pendant 16 ans, compte tenu de la pollution des ateliers de synthèse du monomère à cette époque, et faible pendant 2 ans et demi de préparation de compounds vinyliques.

- Le délai séparant le début de l'exposition au risque et le diagnostic de la tumeur est de 20 ans en moyenne, comme pour les 13 cas de HEATH et coll. (1975), avec des temps extrêmes de 8 ans (cas anglais n° 3) et 12 ans au minimum (HEATH et coll. ; LANGE et coll., 1974, obs. n° 1) et de 29 ans au maximum (HEATH et coll., notre observation).

- Il peut exister un temps de latence entre l'arrêt de l'exposition au risque et le diagnostic de la tumeur, il est de 4 à 6 ans pour plusieurs cas (cas anglais n°s 1 et 3 ; cas américains n°s 2, 7 et 12 ; cas allemand n° 4), et même de 13 ans pour le 16° cas américain. Mais dans la plupart des cas, la tumeur a été découverte chez des travailleurs toujours exposés au C.V.

- Les patients sont tous des hommes dont l'âge au moment du diagnostic est de 49 ans en moyenne (47,5 ans pour les 15 cas de MAKK et coll., 1976), avec des âges extrêmes de 27 ans pour le premier cas roumain, et de 71 ans pour le premier cas anglais (LEE et HARRY, 1974).

B/ Aspects étiologiques particuliers

Certains cas se distinguent par des conditions d'exposition au C.V. apparemment beaucoup moins élevée, en dehors des secteurs de polymérisation:

- synthèse du manomère exclusivement pendant 23 ans pour le 2° cas suédois, révélé 27 ans après le début de l'exposition,

- chargement de bouteilles de pesticides avec du C.V. comme gaz pulseur, pour le 3° cas allemand, révélé au bout de 14 ans d'exposition,

- applications du P.C.V. :

- isolation de fils électriques avec du P.C.V. fondu pour le cas américain, apparu 36 ans après le début de l'exposition,

- enduction de tissus avec du P.C.V. fondu, pendant 11 ans pour le 2° cas anglais qui s'est révélé 24 ans après le début de l'exposition.

- La première observation de MALTONI (1974) est particulière à deux titres : en raison de l'exposition modérée au poste occupé d'une part, fabrication de sacs par extrusion avec du P.C.V. chauffé à 120°C, en raison de la brièveté de la durée d'exposition (3 ans), et du délai d'apparition de la tumeur après le début de l'exposition (6 ans), d'autre part.

Si ce premier cas italien doit être retenu comme imputable au C.V., il infirme les observations de HEATH et coll. (1975) pour lesquels il existe une relation directe entre la durée et l'importance de l'exposition, et la brièveté du délai d'apparition de la tumeur.

- Le cas américain n° 15, retenu dans les tableaux du I.A.R.C. est encore plus suspect puisqu'il concerne un comptable d'une usine qui ne pénétrait dans la zone de polymérisation du C.V. que pour aller chercher des boissons vers un distributeur.

- Enfin, BERK et coll. (1976) signalent que le registre des tumeurs du Connecticut comportent 2 cas d'angiosarcome survenus chez des sujets habitant au voisinage d'une usine de fabrication de P.C.V.

Quand on connaît les concentrations minimales de C.V. dans l'atmosphère des cours ou du voisinage des usines (toujours inférieures à 5 p.p.m., et habituellement moins de 0,1 p.p.m.), ces derniers cas peuvent poser le problème de la fiabilité d'un seuil d'exposition. Mais il ne faut pas perdre de vue que des angiosarcomes du foie peuvent aussi survenir spontanément.

2-3-1-4 Les signes cliniques

Les manifestations cliniques sont souvent tardives et pas toujours évocatrices de la tumeur hépatique.

- Les symptômes sont habituellement des douleurs de l'hypochondre droit qui orientent vers une maladie hépatique. Parfois, il s'agit de douleurs abdominales vagues (MALTONI, 1974 : obs. n° 2), ou très aiguës qui font évoquer une pancréatite ou une perforation gastrique (ZIMMERMANN et ECK, 1975) ; elles peuvent siéger aussi à l'hypochondre gauche (LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1), ou à l'épigastre, et faire discuter le diagnostic d'ulcus gastrique ou duodénal, qui est d'ailleurs associé dans plusieurs cas (LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1 ; BLOCK, 1974 : obs. n° 1 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 8 ; et notre observation).

Nausées, vomissements, ou encore diarrhées, sont rares ; MAKK et coll. (1976) les signalent dans 3 cas sur 15.

Parfois, des hémorragies digestives répétées, témoins d'une hypertension portale associée, représentent les premières manifestations de l'atteinte hépatique, et surviennent quelques mois à un an (BONNETON et coll., 1977), ou même 9 ans (cas décrit par BLOCK, 1974, obs n° 3 ; HEATH et coll., 1975 ; et MAKK et coll., 1976, obs n° 8) avant la découverte de l'angiosarcome. Elles sont retrouvées dans le cas de CREECH et JOHNSON (1974), 2 cas de BLOCK (1974), repris par HEATH et coll. (1975) et MAKK et coll. (1976), celui de ZIMMERMANN et ECK (1975), et celui de BONNETON et coll. (1977).

Il peut d'ailleurs n'exister aucun symptôme évoquant une atteinte hépatique (HEATH et coll., 1975). Deux cas de MAKK et coll. (1976) sont asymptomatiques et ne sont découverts qu'après des investigations déclenchées par des tests hépatiques perturbés. Dans le cas de COUDERC et coll. (1976), c'est la persistance, 5 mois après une chute, de douleurs dorsales et lombaires, qui a fait découvrir d'autres localisations tumorales que l'angiosarcome hépatique diagnostiqué secondairement.

- A l'examen, une hépatomégalie est généralement retrouvée. Elle se développe parfois de façon explosive ; elle peut apparaître en 3 mois (MAKK et coll., 1976, obs n°s 1 et 3), ou être découverte par le malade lui-même comme dans notre observation et celle de LANGE et coll. (1974, obs n° 2), où il existe une masse épigastrique douloureuse, de la taille d'une pomme, mobile à la respiration. Le foie est parfois très volumineux, notamment dans les cas de MAKK et coll. (1976) où il déborde le rebord costal droit de 7 cm (obs. n°s 6 et 10) ou même de 8 cm. (obs. n°s 5 et 11). Mais des angiosarcomes du foie ont été observés sans que le foie ne soit palpable, comme chez 4 patients sur 7 examinés par HEATH et coll. (1975).

- Une splénomégalie lui est fréquemment associée (CREECH et JOHNSON, 1974 ; LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1 ; HEATH et coll.,

1975 : 3 cas sur 7 ; BONNETON et coll., 1977). Sur les 15 cas de MAKK et coll. (1976), elle existe 7 fois : elle est seulement découverte à l'autopsie dans 3 cas, mais dans les 4 cas où elle est perçue cliniquement, elle déborde largement le rebord costal gauche : de 3 cm (cas n° 6), de 5 cm (cas n° 8), et de 7 cm (cas n°s 7 et 10). Elle peut aussi être retrouvée isolément, sans hépatomégalie palpable (HEATH et coll., 1975). Signalons qu'une splénectomie et une dérivation portocave ont été réalisées antérieurement à la découverte de la tumeur hépatique dans 2 cas américains rapportés par CREECH et JOHNSON (1974), BLOCK (1974), HEATH et coll. (1975), MAKK et coll. (1976) ; une splénectomie a été aussi réalisée dans le cas de BONNETON et coll. (1977) au cours de l'intervention pour hépatectomie.

- Une anasarque a constitué le tableau révélateur de l'angiosarcome chez un sujet de 71 ans (LEE et HARRY, 1974), mais l'ascite est rare et généralement observée à la phase terminale de l'évolution (CREECH et JOHNSON, 1974 ; MALTONI, 1974 : obs. n° 1 ; MAKK et coll., 1976, 3 cas sur 15 ; BONNETON et coll., 1977).

- L'ictère est encore plus rare, mais il est noté dans 2 des 15 cas de MAKK et coll. (1976 : obs. n°s 7 et 12), et dans celui de BONNETON et coll. (1977) en fin d'évolution.

- Aucune observation ne fait état d'un souffle vasculaire, signalé dans des cas d'angiosarcome hépatique spontané (TRUELL et coll., 1973).

- Les signes généraux ne sont pas toujours prononcés ; lorsqu'ils existent, ils consistent en anorexie, baisse de l'état général, parfois état subfébrile, et surtout asthénie et amaigrissement dans les semaines qui précèdent le diagnostic. Dans notre observation, la perte de poids est de 12 kgs en 5 mois, mais il s'agit d'une forme particulièrement étendue.

2-3-1-5 Le bilan biologique

Les examens biologiques donnent des indications inconstantes, sans valeur fondamentale pour le diagnostic.

- Même la V.S. n'est pas toujours très élevée : elle est de 22 et 21 mm à la première heure pour les observations de LANGE et coll. (1974 : obs. n° 1) et de COUDERC et coll. (1976), elle est normale 2 mois avant le décès, et n'est perturbée qu'un mois avant, dans la première observation de MALTONI (1974).

- Une anémie n'est guère retrouvée que dans les cas où s'est produite une hémorragie par rupture de la tumeur dans le péritoine, ou par rupture de varices oesophagiennes associées. C'est d'ailleurs l'existence d'une anémie hypochrome consécutive à des mélanas qui a motivé le bilan initial en milieu hospitalier pour le cas de BONNETON et coll. (1977).

- Une leucopénie isolée, à 3200 G.B./mm³ est retrouvée par COUDERC et coll. (1976).

- La thrombopénie est rarement signalée, elle est modérée, à 80.000 plaquettes par mm³, dans l'observation de LEE et HARRY (1974), plus basse (60.000/mm³) dans celle de BONNETON et coll. (1977), où elle se normalise après splénectomie.

- Dans les angiosarcomes dus au C.V., déjà publiés, il n'a pas été constaté comme dans des cas d'angiosarcome spontané, d'anémie hémolytique (FIECHTNER et REYES, 1976), ni de coagulation intravasculaire disséminée (TRUELL et coll., 1973).

- Les tests hépatiques

Certains cas sont totalement asymptomatiques du point de vue biologique, même 3 mois avant la découverte d'un volumineux angiosarcome (MAKK et coll., 1976). Mais le plus souvent, comme dans les 13 cas de HEATH et coll. (1975), des anomalies sont retrouvées sur un ou plusieurs tests ; toutefois, elles sont peu marquées, même en présence d'une volumineuse tumeur et jusqu'à la phase terminale. Ce sont pourtant des anomalies discrètes, mais persistantes, des phosphatases alcalines et des gammaglutamyltranspeptidases (γ GT) qui ont retenu l'attention et conduit à des investigations complémentaires permettant de diagnostiquer deux cas

asymptomatiques de MAKK et coll. (1976 : obs n°s 13 et 15).

Nous avons fait apparaitre dans le tableau n° 22 les résultats des tests plus fréquemment réalisés dans les observations déjà publiées. Il n'existe pas de perturbation constante des différents examens réalisés : transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines, lactico-deshydrogénases, rétention de la B.S.P., prothrombine, sauf pour les γ G.T. qui représentent un test très sensible.

- L'électrophorèse des protéines sériques montre dans quelques cas une élévation des gamma-globulines (LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1 ; ZIMMERMANN et ECK, 1975), sans élévation des α_2 - globulines (BONNETON et coll., 1977) ; à l'inverse, il existe une élévation des α_2 - globulines, sans élévation des gammaglobulines dans l'observation de COUDERC et coll. (1976).

La recherche des alpha-foetoprotéines est toujours négative dans les observations publiées ; et l'antigène carcinoembryonnaire est considéré comme normal dans 3 cas de MAKK et coll. (1976 : obs. n°s 13, 14 et 15).

L'irrégularité des perturbations biologiques dans ces angiosarcomes confirmés doit conduire à beaucoup de prudence dans l'interprétation des résultats. Des tests hépatiques normaux n'assurent pas de l'intégrité hépatique, mais la persistance de troubles biologiques, même minimes, à plusieurs examens, doit être tenue pour suspecte chez des sujets qui ont été exposés au C.V., puisqu'une telle constatation a permis de dépister deux cas d'angiosarcomes (CREECH et MAKK, 1975).

Malgré l'absence de spécificité des symptômes fonctionnels, des signes physiques et des paramètres biologiques, toute présomption d'atteinte hépatique par l'un de ces signes doit conduire à la recherche d'une tumeur du foie par un bilan paraclinique.

Tableau n° 22 - Résultats des tests hépatiques dans les cas d'angiosarcom-
mes du foie

Auteurs Nombre de cas rapportés	S.G.O.T.	S.G.P.T.	Bilirubine	Phosphatases Alcalines	L.D.H.	B.S.P.	γ G.T.	Prothrom- bine
CREECH et JOHNSON (1974) 1	↗	↗	↗	↗	↗			
E et HARRY (1974) 1	-		↗					35 %
NGE et coll. (1974) 1 2	↗ N	N N	N N	↗ ↗	↗			
ALTONI (1974) Cas n° 1	N	N	N					N
ATH et coll. (1975) 13	7/7 ↗	6/7 ↗	5/6 ↗	4/6 ↗	1/2 ↗			
MMERMANN et ECK (1975)	↗	↗	N	↗			↗	
KK et coll. (1976) 15	9/12 ↗	3/9 ↗	6/11 ↗	12/13 ↗	7/10 ↗		3/3 ↗	
NNETON et coll. (1977) 1	N	N	N	↗		↗		
SERVATION PERSONNELLE	N	N	N	↗	↗	N	↗	60 %

2-3-1-6 Les examens paracliniques

A/ Le bilan radiologique

- L'abdomen sans préparation peut retrouver une hépatomégalie et / ou une splénomégalie.

- Le lavement baryté qui a été réalisé en cas de méloénas a pu montrer un refoulement du colon par une rate volumineuse (CREECH et JOHNSON, 1974).

- Le transit oesogastroduodenal permet parfois de découvrir des signes indirects de la tumeur hépatique, par compression et refoulement de l'estomac et du duodenum (MAKK et coll., 1976, obs. n° 6), une splénomégalie associée, par une image d'empreinte splénique sur la grande courbure de l'estomac (LANGE et coll., 1974, obs. n° 1), des stigmates d'hypertension portale associée par visualisation de varices oesophagiennes (CREECH et JOHNSON, 1974 ; HEATH et coll., 1975 : 1 cas sur 13 ; MAKK et coll., 1976 : obs. N° 8), ou encore un ulcère gastrique ou duodénal associé (LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1 ; BLOCK, 1974 : obs. n° 1 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 8 ; observation personnelle).

- Signalons qu'à la cholécystographie, la vésicule biliaire est parfois exclue (MALTONI, 1974 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 2), et cette association risque de retarder le diagnostic.

- La radiographie pulmonaire peut témoigner de l'hépatomégalie et de l'extension locorégionale de la tumeur par ascension de la coupole diaphragmatique et envahissement de l'hémidiaphragme droit, de l'extension à distance par un épanchement pleural gauche et une cardiomégalie (MALTONI, 1974 : obs. n° 1), de métastases par la présence d'une opacité pulmonaire ou d'une lyse costale comme dans la première observation de LANGE et coll. (1974).

- Les radiographies du squelette objectivent dans le cas de COUDERC et coll. (1976) des lyses osseuses avec tassement vertébral et amputation de l'arc postérieur de la 5° côte gauche, qui correspondent soit à des localisations tumorales multiples, soit à des métastases de l'angiosarcome hépatique découvert par la suite.

- L'artériographie coeliomésentérique

Elle est un élément capital du diagnostic tumoral. Les images d'encorbellement et de petits lacs sanguins (BONNETON et coll., 1977 ; observation personnelle) témoignent d'un processus tumoral hépatique, et orientent le diagnostic vers un angiosarcome lorsque ces lacs sanguins persistent tardivement. A la différence des autres observations où elle a

toujours révélé une tumeur hépatique, dans notre observation, elle n'a pas permis de visualiser la tumeur appendue sous le lobe gauche, mais par la suite, elle a objectivé une autre localisation tumorale dans le lobe droit.

Elle apporte d'autres renseignements sur l'état hépatique et splénique, notamment l'existence d'une hépatomégalie et / ou d'une splénomégalie. Au temps artériel, l'artère hépatique peut apparaître étirée et refoulée par la tumeur (BONNETON et coll., 1977), l'artère splénique très dilatée (BONNETON et coll., 1977, observation personnelle). Au temps veineux, l'image du tronc porte est tributaire des conditions circulatoires au niveau du foie ; il est bien visualisé, mais verticalisé, d'aspect étiré et porteur d'une image d'empreinte marginale droite dans l'observation de BONNETON et coll. (1977), alors que dans notre observation le tronc porte n'est pas opacifié, il existe une stase du produit de contraste dans la veine splénique, qui tient certainement à un blocage de la circulation portale par la tumeur hépatique ; une absence d'opacification de la branche droite de la veine porte avait pu être objectivée 5 mois plus tôt par une angiographie de la veine porte réalisée par ponction de la veine ombilicale.

B/ La scintigraphie

Nous n'avons pas connaissance actuellement de données échotomographiques concernant des cas d'angiosarcome.

La scintigraphie, elle, traduit dans la plupart des cas la présence d'une hépatomégalie et / ou d'une splénomégalie, et surtout d'une masse tumorale hépatique non fonctionnelle; il peut s'agir d'une lacune unique, petite (4 cm. dans l'observation n° 13 de MAKK et coll., 1976) ou parfois très volumineuse, et occupant la majeure partie des 2 lobes (obs. n° 6 de MAKK et coll., 1976), ou d'un aspect multilacunaire (BONNETON et coll., 1977). Elle a permis d'établir l'existence d'une tumeur hépatique dans les 7 cas où elle a été réalisée parmi les 15 patients de MAKK et coll.

(1976). Dans notre observation, elle s'est trouvée en défaut pour la tumeur appendicéale sous le lobe gauche, mais elle a objectivé une autre lacune tumorale à la partie inférieure du lobe droit.

Il a été signalé, cependant, des aspects différents, de fixation hétérogène, "mouchetée", pouvant en imposer pour une cirrhose (LEE et HARRY, 1974 ; LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1 ; BLOCK, 1974, obs. n° 6) ; ces aspects peuvent tenir aussi à une fibrose associée. Une petite lacune (2 x 1,8 x 1,5 cm) a pu être discernée chez un travailleur exposé au C.V. par la scintigraphie et l'angiographie (MAKK et coll., 1976), il s'agissait en fait d'un infarctus hépatique, mais cet exemple souligne l'intérêt de ces deux techniques pour le dépistage de tumeurs même petites.

C/ L'oesogastrosopie

L'endoscopie oesogastrique n'apporte pas d'argument direct pour le diagnostic tumoral, mais elle peut confirmer une H.T.P. associée, en montrant des varices oesophagiennes, sans caractère hémorragique (MALTONI, 1974 : obs. n° 2 ; HEATH et coll., 1975, 1 cas sur 13), ou bien rompues et responsables de méloenas (BONNETON et coll., 1977). Dans notre observation, elle objective d'abord un ulcère duodénal qui paraît banal, puis 8 mois plus tard, une ulcération duodénale qui est le siège de l'hémorragie terminale et qui semble alors correspondre à un envahissement tumoral, comme en témoigne l'examen histologique.

D/ Les données de la laparoscopie et de la laparotomie

La laparoscopie fait suspecter une atteinte tumorale chez les travailleurs exposés au C.V. lorsqu'elle retrouve des nodules hépatiques multiples (LANGE et coll., 1974 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n°s 9 et 10). Elle doit évoquer d'abord l'angiosarcome lorsqu'elle visualise une masse hépatique d'aspect nettement hémorragique (MAKK et coll., 1976 : obs. n° 6). Elle affirme aussi l'existence d'une hépatomégalie (MAKK et coll., 1976 : obs n°s 6 et 10), d'une fibrose de la capsule de Glisson quelquefois (CREECH et JONHSON, 1974), ou d'adhérences qui gênent l'exploration (BONNETON

et coll., 1977), notamment à la face antérieure de l'estomac (CREECH et JOHNSON, 1974 ; MAKK et coll., 1976, obs. n° 6). Elle peut montrer aussi une splénomégalie (MAKK et coll., 1976 : obs. n° 6) ainsi que la présence d'une ascite à liquide clair (BONNETON et coll., 1977) ou hémorragique (LEE et HARRY, 1974).

La laparotomie retrouve les mêmes aspects. Les lésions revêtent principalement des formes hémorragiques : petits nodules spongieux de 1,5 cm. (MAKK et coll., 1976 : obs. n° 2), nodule ombiliqué, sombre, de 4 cm. de diamètre (MAKK et coll., 1976 : obs. n° 13), ou plus souvent masse angiomateuse (RAVIER et coll., 1975), qui peut simplement donner l'impression d'un hématome et conduire à une tentative de drainage, comme dans les observations n° 1 et 5 de BLOCK (1974). La tumeur est parfois volumineuse et déborde largement la surface hépatique ; elle est de la taille d'un melon, à surface très irrégulière dans le 2° cas de MALTONI (1974) ; elle est appendue à la face inférieure du lobe gauche par un pédicule d'environ 3 cm. et mesure 15 cm. dans notre observation. A la différence de ces aspects habituels, la tumeur, de la taille d'un poing, a une couleur jaunâtre dans la 2^e observation de LANGE et coll. (1974).

E/ La biopsie hépatique

La ponction-biopsie à l'aveugle a permis de porter le diagnostic d'angiosarcome dans 3 cas de HEATH et coll. (1975) où elle a été pratiquée. Il faut cependant souligner le risque hémorragique que fait courir la ponction-biopsie hépatique à l'aveugle ; celle-ci a été à l'origine d'une hémorragie fatale dans un angiosarcome spontané observé par LEE et LAWRENCE (1974). Ce caractère hémorragique a également été observé dans le cas d'angiosarcome induit par le C.V. au cours de la biopsie péroopératoire (CREECH et JOHNSON, 1974).

La biopsie dirigée, en laparoscopie, a été confirmative dans 2 cas de MAKK et coll. (1976), où elle a été réalisée, mais négative dans l'observation de ZIMMERMANN et ECK (1975).

Mis à part la deuxième observation de MALTONI (1974), la biopsie extemporanée a permis d'affirmer l'angiosarcome dans les autres cas où elle a été pratiquée (CREECH et JOHNSON, 1974 ; les 2 cas de LANGE et coll., 1974 ; 7 cas de HEATH et coll., 1975).

2-1.3.7 Les aspects anatomopathologiques

A/ Les aspects macroscopiques

a/ Le foie et les zones tumorales

Outre les aspects macroscopiques du foie objectivés par la laparoscopie et l'intervention, l'autopsie précise les caractères locaux et extensifs de l'atteinte tumorale et les lésions extrahépatiques qui s'y associent.

L'HEPATOMEGALIE peut être considérable ; chez 7 patients autopsiés, le poids du foie varie de 1.860 à 7.300 grammes pour THOMAS et POPPER (1975), avec un poids moyen de 4.236 g. Une fibrose de la capsule est notée dans quelques cas (CREECH et JOHNSON, 1974 ; ZIMMERMANN et ECK, 1975 ; 1 cas de HEATH et coll., 1975).

A la coupe, le foie apparaît le plus souvent parsemé de multiples nodules kystiques, sombres, gorgés de sang, de taille très variable : de 1 à 2 mm. de diamètre à plusieurs centimètres, auxquels s'associent des plages d'hémorragie, de nécrose et de fibrose (ZIMMERMANN et ECK, 1975 ; THOMAS et POPPER, 1975 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 10). A côté de ces localisations multifocales habituelles, une tumeur plus volumineuse est généralement observée, d'aspect spongieux, s'affaissant à la coupe. Une cavité hémorragique de 20 cm. est retrouvée par MAKK et coll. (1976 : obs. n° 8), elle est également constituée d'éléments nécrotiques et fibreux. Ce n'est que rarement que la tumeur paraît partiellement circonscrite par une pseudocapsule (THOMAS et POPPER, 1975) ; elle est plus fréquemment mal limitée avec le parenchyme environnant ; quelquefois, elle semble occuper la majeure partie d'un ou des 2 lobes (MAKK et coll., 1976 : obs. n° 11). Elle

forme aussi des masses saillant sur la surface du foie, dont la rupture entraîne des hémorragies massives entre le diaphragme et le foie ou dans la cavité péritonéale (4 hémopéritoinies sur 10 cas autopsiés par DELORME et MAKK, 1975). Rappelons que dans notre observation la tumeur, de 15 cm de diamètre, était nettement appendiculée sous le lobe gauche.

- Sa diffusion locorégionale est parfois très marquée ; 4 des 8 cas autopsiés de MAKK et coll. (1976) montrent un envahissement des structures adjacentes, comme dans la plupart des cas autopsiés. Il s'agit du diaphragme (ZIMMERMANN et ECK, 1975 ; MAKK et coll., 1976 : obs n° 4, 13, 15), de la vésicule biliaire (MAKK et coll., 1976 : obs. n° 13), de la paroi abdominale (MAKK et coll., 1976 : obs. n° 4), de l'estomac ou du duodenum (MAKK et coll., 1976 : obs. n° 10 ; notre observation), du colon (BLOCK, 1974 : obs. n° 5 ; MAKK et coll., 1976), de l'intestin grêle (MAKK et coll., 1976), du rein droit et de la surrénale droite (MAKK et coll., 1976, obs. n° 1), de la veine cave inférieure (RAVIER et coll., 1975) qui peut être colonisée jusqu'à l'oreillette droite (MAKK et coll., 1976 : obs. n° 7).

- Les métastases sont plus rarement décrites que dans les cas d'angiosarcomes spontanés. Alors que LUDWIG et HOFFMANN (1975) les retrouvent dans 3/4 des cas dans une statistique de la clinique MAYO, MAKK et coll. (1976) n'en observent que deux fois sur 8 cas d'angiosarcomes induits par le C.V., autopsiés. Elles intéressent les ganglions mésentériques (CREECH et JOHNSON, 1974 ; MALTONI, 1974 : obs. n° 2 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 13), les reins (MAKK et coll., 1976, obs. n° 2), la surrénale gauche (MAKK et coll., 1976, obs. n° 2 ; COUDERC et coll., 1976), les poumons (LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1 ; BLOCK, 1974 : obs. n° 5 ; MALTONI, 1974 : obs. n° 1 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 2), la plèvre (MALTONI, 1974 : obs. n° 1 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 2), le péricarde et le myocarde (MALTONI, 1974 : obs. n° 1 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 2), le squelette et notamment l'arc costal postérieur (LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1 ; COUDERC et coll., 1976), le rachis (COUDERC et coll., 1976), ou le crâne, comme dans

l'observation n° 13 de MAKK et coll. (1976) où existe également un envahissement du cuir chevelu. Dans un même cas, THOMAS et POPPER (1975) retrouvent des zones angiosarcomateuses dans les poumons, le myocarde, les reins, le péritoine, la musculature de l'intestin grêle, le mésentère, les ganglions mésentériques et rétropéritonéaux ; ces zones tumorales ont le même aspect histologique et le même caractère multifocal que les angiosarcomes du foie ; et certains auteurs (MAKK et coll., 1976 ; COUDERC et coll., 1976) considèrent que ces atteintes multifocales ne correspondent pas nécessairement à des métastases, mais peut-être à des foyers angiosarcomateux primitifs de différentes origines, comme il en existe chez l'animal d'expérience (MALTONI et LEFEMINE, 1974).

b/ Les lésions extrahépatiques associées
.....

Une ascite claire ou hémorragique (MAKK et coll. 1976 : 4 cas sur 15, dont 8 seulement ont été autopsiés), des varices oesophagiennes (ZIMMERMANN et ECK, 1975 ; MAKK et coll., 1976 : 1 cas sur 8), sont parfois retrouvées à l'autopsie ainsi qu'une SPLENOMEGALIE. Cette dernière est présente dans 7 des 15 cas de MAKK et coll. (1976) et une des quatre rates observées à l'autopsie pèse 600 g. Dans les cas de ZIMMERMANN et ECK (1975) et BONNETON et coll. (1977), elle pèse respectivement 425 et 450 g. Elle est ferme et congestive, mais aucune ne présente d'aspect tumoral.

B/ Les aspects histologiques

a/ Les zones tumorales
.....

Les angiosarcomes du foie induits par le C.V. sont identiques aux angiosarcomes spontanés ; ils peuvent revêtir plusieurs formes tumorales dont THOMAS et POPPER (1975) ont fait une description détaillée.

1/ - Les différentes formes tumorales

- Les formes sinusoïdales. Dans ces formes qui sont les plus fréquemment rencontrées, les sinusoïdes hépatiques sont dilatés et

bordés de cellules volumineuses aux noyaux irréguliers et hyperchromatiques. L'aspect est celui d'un lacis spongieux de sinusôides ou de capillaires. Il n'existe parfois qu'une ou deux cellules tumorales par lobule, et les mitoses sont rares. Les hépatocytes sont bien reconnaissables, mais ils peuvent accuser des signes de souffrance, à type d'irrégularité nucléaire, d'hypertrophie ou de multinucléation.

- Les formes papillaires. Ces formes sont caractérisées par la présence, au sein de larges espaces vasculaires, de projections papillaires, constituées d'un axe sclérocollagène où persistent, par endroits, des travées hépatocytaires atrophiées ou des canalicules biliaires, et bordées de cellules tumorales uni- ou pluristratifiées.

- Les formes cavernomateuses. Il existe dans ces formes, de très larges espaces vasculaire cavernomateux, confluent, plus ou moins remplis de sang et bordés de cellules sarcomateuses uni- ou pluristratifiées ; la bordure de cellules tumorales est parfois incomplète, et c'est dans ces zones que se rencontrent le plus souvent des plages d'hémorragies, de nécrose et de thrombose. Par endroits, leurs parois sont irrégulièrement épaissies par du tissu conjonctif fibreux. Les hépatocytes sont extrêmement rares ou absents de ces zones tumorales.

Pour THOMAS et POPPER (1975), ces trois formes correspondent à des stades tumoraux successifs ; d'autres aspects peuvent aussi être observés.

- Les formes massives. Ces formes sont les moins fréquemment rencontrées ; elles sont constituées de nodules sarcomateux massifs, comportant des cellules plus anaplasiques, surtout fusiformes, avec atypies cytonucléaires marquées. Les fibres de réticuline y sont rares, et les hépatocytes exceptionnels. Ces nodules sont denses, mais à leur périphérie, ou ailleurs dans le foie, se retrouvent toujours des éléments tumoraux de type angioblastique.

Le diagnostic est aidé par l'association, dans un même cas, d'au moins deux ou de plusieurs de ces formes. Dans notre observation sont retrouvées des formes sinusoïdales, cavernomateuses et massives.

2/ - Les remaniements tumoraux

Dans certains cas, la tumeur paraît partiellement entourée par une pseudocapsule de tissu hépatique comprimé (THOMAS et POPPER, 1975).

Dans les zones tumorales elles-mêmes, s'observent très fréquemment des plages d'hémorragies, d'infarctus récent ou de nécrose, dont l'importance rend parfois le diagnostic difficile, notamment pour les prélèvements biopsiques, aussi MAKK et coll. (1976) proposent-ils de pratiquer plusieurs biopsies lorsqu'un angiosarcome est suspecté chez un travailleur exposé.

Des degrés variés de fibrose sont également retrouvés. Ils peuvent réaliser un aspect très particulier de capillarisation des sinusoïdes : entre les cellules bordantes des sinusoïdes à caractère malin et les travées hépatocytaires, l'espace de Disse est le siège d'un épaississement fibreux, constitué, d'après les colorations spéciales, de fibres de réticuline et de fibres collagènes; il comporte aussi des macrophages, des fibroblastes et des lipocytes (THOMAS et POPPER, 1975). Là où les fibres collagènes constituent une fibrose épaisse, les travées hépatocytaires paraissent atrophiées ; toutefois, des hépatocytes survivants peuvent se rencontrer dans différentes formes, même massives, ce qui est inhabituel dans des tumeurs hépatiques d'un autre type (WEINBREN, 1976).

Enfin, comme dans des cas d'angiosarcome apparemment spontanés (ISHAK, 1976), des foyers d'hématopoïèse extramédullaire ont été observés par PIALAT dans deux cas français d'angiosarcome du foie induits par le C.V. (communication personnelle).

Le tableau n° 23, emprunté à THOMAS et POPPER (1975) rend compte de la fréquence avec laquelle ces auteurs ont observé

les différentes formes histologiques et les remaniements tumoraux dans 13 cas d'angiosarcome hépatique.

Tableau n° 23 - Fréquence des différents aspects histologiques rencontrés dans 13 cas d'angiosarcome du foie par THOMAS et POPPER (1975)

Formes histologiques	Remaniements tumoraux
- Tumeurs infiltratives	- Hémorragies : 13/13
- Formes sinusoidales : 11/13	- Nécrose : 13/13
- Formes papillaires : 7/13	- Fibrose marquée : 10/13
- Formes cavernomateuses : 5/13	- Pseudocapsule : 9/13
- Tumeurs nodulaires	
- Formes capillaires : 5/13	
- Formes massives : 3/13	

b/ Les lésions hépatiques associées

Le tissu hépatique est habituellement mal limité avec la tumeur ; des infiltrations angiosarcomateuses envahissent irrégulièrement les travées hépatocytaires ou des canalicules biliaires prolifératifs. Ces aspects se retrouvent aussi à distance de la tumeur et ces foyers multicentriques donnent parfois l'impression d'envahir la majorité du foie.

Par endroits, surtout au voisinage de cellules sinusoidales prolifératives et activées, les travées hépatocytaires sont élargies avec des hépatocytes hypertrophiés et hyperplasiques aux noyaux volumineux, souvent doubles ; ailleurs, les travées hépatocytaires semblent enserrées par de la fibrose, et en voie de destruction.

Tant à proximité qu'à distance de la tumeur peut être observée une dilatation focale des sinusoides, associée à une hyperplasie et une activation des cellules bordantes, qui sont parfois pluristratifiées, polymorphes, hyperchromatiques et même atypiques. Pour DELORME et

MAKK (1975), cette prolifération est constituée de deux types principaux de cellules ; les plus nombreuses sont de petites cellules à noyau foncé, allongé et rectangulaire, à cytoplasme peu abondant, évoquant des fibroblastes activés qui sont vraisemblablement dérivés des cellules de ITO ; les autres sont des cellules plus volumineuses, à l'aspect phagocytaire dont le cytoplasme plus abondant renferme souvent des particules F.A.S.-positif ; le premier type cellulaire décrit présente des atypies, et ces auteurs constatent une certaine gradation dans ces atypies cellulaires : atypies modérées, dysplasie légère ou sévère, et sur quelques champs : cellules isolées franchement malignes qui se mettent à proliférer pour donner finalement des sinusoides envahis par des cellules néoplasiques. L'espace de Disse est plus ou moins épaissi par endroits, en raison d'une augmentation minime des fibres de réticuline, ou massive des fibres collagènes qui réalisent une fibrose périsinusoïdale.

Une fibrose manifeste peut se retrouver aussi au niveau de la capsule, et surtout dans les espaces portes, et plus rarement dans la paroi des veines portes, dont les fibres musculaires sont dissociées ou remplacées par du tissu scléreux (DELORME et MAKK, 1975), ou encore dans les régions centrolobulaires. Elle est irrégulière et multifocale, et dans les espaces portes où elle est importante, elle est souvent associée à une prolifération des canalicules biliaires et à un infiltrat lymphocytaire plus ou moins important.

L'association de l'angiosarcome avec cette fibrose à prédominance portale, déjà décrite dans les atteintes hépatiques chroniques, est fréquente. Elle est signalée comme un "aspect de cirrhose inhabituelle" dans 4 des 6 cas de BLOCK (1974). Elle est retrouvée par ZIMMERMANN et ECK (1975), MAKK et coll. (1976), et notamment dans 7 cas autopsiés par HEATH et coll. (1975) et THOMAS et POPPER (1975).

Toutefois, cette association n'est pas spécifique de l'angiosarcome induit par le C.V., une fibrose portale marquée est aussi

associée à des angiosarcomes liés au thorotrast (ISHAK, 1976), mais également une fibrose portale multifocale minime ou modérée est aussi retrouvée dans 25 des 43 cas d'angiosarcome examinés par ISHAK (1976), sans notion d'exposition au C.V.

Mais deux cas de THOMAS et POPPER (1975) et MAKK et coll. (1976), particulièrement démonstratifs de cette coexistence, posent le problème de savoir si la fibrose constitue une lésion précancéreuse, car la fibrose portale, isolée sur une première biopsie, précède la découverte d'un angiosarcome, de plusieurs années. La fibrose, révélée à l'occasion d'hémorragies digestives compliquant une hypertension portale, et confirmée histologiquement, précède ainsi de 5 ans le diagnostic de tumeur hépatique reconnue comme angiosarcome 3 ans plus tard dans l'observation n° 8 de MAKK et coll. (1976).

c/ Les lésions extrahépatiques associées

La rate peut aussi présenter des remaniements histologiques dans les cas où existe un angiosarcome du foie, en particulier des cellules sinusoidales hyperplasiques comme dans les cas d'hypertension portale (LEE et HARRY, 1974 ; BONNETON et coll., 1977). Mais pour MAKK et coll. (1976), l'aspect proéminent et parfois atypique des cellules endothéliales, et une discrète fibrose pourraient résulter non seulement d'une congestion passive, mais aussi d'une action toxique du C.V. sur la rate elle-même. Dans les observations déjà publiées, il n'a pas été observé d'atteinte tumorale de la rate ; ceci est d'ailleurs étonnant, car dans une série de 55 cas d'angiosarcomes hépatiques, pour lesquels n'existe pas de notion d'exposition au C.V., ISHAK (1976) relève 16 fois une localisation splénique associée à celle du foie.

2.3.1. 8 - Evolution - Traitement - Pronostic

A/ L'évolution spontanée

La durée d'évolution, une fois le diagnostic tumoral établi, est courte. Pour les angiosarcomes apparemment spontanés, elle

est inférieure à 3 mois pour 25 cas sur 55 dans l'étude de ISHAK (1976). Pour les angiosarcomes induits par le C.V., elle est de 4 mois 1/2 en moyenne pour 9 cas de MAKK et coll. (1976), qui n'ont pas reçu de traitement. Elle est de 2 semaines dans le cas de LEE et HARRY (1974), de 3 mois dans un cas de MALTONI (1974 : obs. n° 1), et atteint jusqu'à 1 an dans le cas de ZIMMERMANN et ECK (1975). Mais la mort peut aussi survenir par hémorragie intraabdominale de la tumeur, alors que celle-ci était encore méconnue (RAVIER et coll., 1975).

B/ L'approche thérapeutique

a/ Le traitement chirurgical

En cas de rupture de la tumeur, l'intervention s'impose d'urgence pour éviter une hémorragie fatale. Elle n'a pu conduire à l'hémostase dans le cas de RAVIER et coll. (1975), en raison des adhérences de la tumeur à la veine cave, mais elle a permis de juguler l'hémorragie dans le cas de BONNETON et coll. (1977) ; toutefois, la survie dans ce cas a été brève, la mort s'est produite 16 jours plus tard par des hémorragies digestives, consécutives à une poussée d'hypertension portale après l'hépatectomie droite.

Parfois, l'intervention se limite à une laparotomie exploratrice, car la tumeur paraît inopérable (LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 13, 14 et 15), soit parce qu'elle est trop volumineuse, soit parce qu'elle présente déjà des adhérences importantes.

Dans le cas n° 2 de MALTONI (1974) où a été pratiquée une exérèse de la tumeur et une lobectomie partielle, la survie n'a été que de 1 mois. Mais malgré le caractère multifocal habituel de ces tumeurs, le traitement chirurgical, associé à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, a quand même permis de prolonger l'évolution.

b/ La chimiothérapie

Dans deux observations où la chimiothérapie a

complété le traitement chirurgical, l'évolution ne paraît pas avoir été très prolongée. Elle s'est faite sur 4,5 mois (BLOCK, 1974, obs. n° 1) et 6 mois dans notre observation, où il faut souligner que le traitement anti-mitotique (Méthotrexate, Endoxan, Oncovin) s'est accompagné d'une diminution de volume du foie au bout de un mois et demi.

Utilisée comme seule méthode thérapeutique, la chimiothérapie n'a permis dans le cas n° 1 de BLOCK (1974) qu'une survie de 3 mois après le début du traitement. Mais dans 5 cas de MAKK et coll. (1976) où elle a été pratiquée, elle a apporté des résultats appréciables ; elle a notamment entraîné après 2 à 3 mois une diminution de volume du foie dans 3 cas (obs. n°s 4, 8 et 14) et porté la durée d'évolution à 5 mois (obs. n° 4, avec du Cytosan et du 5 Fluorouracile), 1 an (obs. n° 13), plus de 7 mois pour le cas n° 14 (pour ce cas et le cas n° 15, le patient était toujours en vie au moment de l'étude), et surtout 22 mois pour le cas n° 8 après que le diagnostic tumoral ait été fait à la scintigraphie et à l'angiographie.

c/ La radiothérapie

Dans 3 cas où la radiothérapie a complété une des thérapeutiques précédentes, la durée d'évolution a été supérieure à un an. Dans le cas de CREECH et JOHNSON (1974), où la cobaltothérapie (3600 rads) a été associée au 5-Fluorouracile, elle est de 16,5 mois ; dans celui de LANGE et coll. (1974 : obs. n° 2), où elle a complété le geste chirurgical, elle est de 15 mois ; et dans le cas de MAKK et coll. (1976 : obs. n° 6) où, en postopératoire, elle a été associée à la chimiothérapie (Cytosan et 5-Fluorouracile), le foie diminue nettement de volume au début du traitement, il ne devient plus palpable alors qu'il débordait le rebord costal de 4 cm., et l'évolution s'étale sur 13 mois.

Les observations sont encore peu nombreuses, mais il semble que la radiothérapie associée à la chimiothérapie et à la chirurgie, lorsqu'elle est possible, est suivie de résultats relativement favora-

bles, puisque dans ces 3 cas, elle permet d'obtenir une durée d'évolution moyenne environ 3 fois plus longue que dans les cas non traités.

c/ Le pronostic
.....

Malgré une légère prolongation de l'évolution obtenue dans certains cas traités, le pronostic de ces tumeurs reste extrêmement péjoratif. L'évolution se fait parfois vers l'apparition d'un syndrome oedématoascitique, la cachexie et le coma terminal (LANGE et coll., 1974 : obs. n° 1 ; MAKK et coll., 1976 : obs. n° 6 et 14). Le plus souvent, la mort est due à des hémorragies d'origine variée ; ce sont des hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes (BONNETON et coll., 1977) ou par effraction de la muqueuse duodénale envahie par la tumeur (observation personnelle), qui peuvent s'accompagner d'un coma hépatique terminal (LANGE et coll., 1974 : obs. n° 2 ; ZIMMERMANN et ECK, 1975 ; observation personnelle). C'est un hémothorax et un hémopéricarde foudroyant qui sont à l'origine de la mort dans le cas de MALTONI . (1974 : obs. n° 1) et de BLOCK (1974 : obs. n° 5), ou de MAKK et coll. (1976 : obs. n° 2). Enfin, c'est parfois une hémorragie intrapéritonéale cataclysmique par rupture de l'angiosarcome (RAVIER et coll., 1975 ; COUDERC et coll., 1976) qui conduit rapidement à l'issue fatale dans un tableau dramatique

Il reste que les angiosarcomes ne sont peut-être pas les seules tumeurs à craindre chez les travailleurs exposés au C.V. ; les expérimentations ont fait apparaître chez l'animal des tumeurs cutanées, pulmonaires, cérébrales, rénales notamment, ou encore des lymphomes chez le hamster (MALTONI et LEFEMINE, 1974) ; or quelques études sur la mortalité des travailleurs exposés au C.V. paraissent déjà montrer une prépondérance de certains cancers dans cette catégorie de population.

2-3-2 Les études de la mortalité chez les travailleurs exposés au C.V.

En étudiant les causes de décès de 161 travailleurs blancs de deux usines américaines de synthèse et de polymérisation du C.V.,

proportionnellement à la mortalité des hommes blancs des Etats-Unis, MONSON et coll. (1974) observent un excès de 50 % de décès par cancers ($p < 0,02$). Le rapport du nombre de cancers observés par rapport au nombre attendu est de onze pour les cancers du foie (comprenant cinq angiosarcomes) et du tractus biliaire; de 1,6 pour les autres cancers digestifs; de 1,6 pour les cancers du poumon; de 4,2 pour les tumeurs cérébrales (et sur les 5 tumeurs observées, 3 sont des glioblastomes); de 1,5 pour les cancers du système lymphatique et hématopoïétique, alors que pour les autres cancers, le rapport est seulement de 0,7 par rapport à la population générale, mais avec la présence de cancers inhabituels: de la thyroïde et du nasopharynx. Il existe aussi un excès de décès par suicides (rapport: 1,9), alors que le rapport se situe à 0,8 pour les complications vasculaires et les autres causes de décès. Les excès de décès par cancer s'observent surtout après 1970 (rapport : 2,1) et surtout chez les travailleurs décédés entre cinquante et soixante ans (rapport: 2,1).

- Par contre, DUCK et coll (1975) ne retrouvent sur une population de 2100 travailleurs exposés au C.V., sur une période d'étude de vingt sept ans, ni excès de mortalité générale, ni excès de mortalité par cancers, et ceci même en étudiant séparément des catégories de travailleurs très exposés (décroûteurs...), exposés longtemps (plus de quinze ans), ou à des époques de haute pollution (avant 1956).

- Sur une population plus large comportant 8384 employés de trente trois usines américaines de synthèse du C.V. ou de ses polymères, TABERSHAW et GAFFEY (1974) ont retrouvé une cause de décès pour 328 des 352 décès connus. La mortalité générale de la population exposée est significativement inférieure à celle attendue dans une population américaine comparable (taux de mortalité, 0,75 ; $p < 0,01$). Alors que le taux de mortalité par maladies cardiovasculaires et rénales (0,80), et par lésions vasculaires (0,57) est significativement plus bas chez les travailleurs exposés ($p < 0,01$), aucune cause de décès n'apparaît chez eux statistiquement élevée de façon significative. Cependant le nombre de cancers survenus est souvent plus élevé que le nombre attendu ; ainsi le taux de mortalité globale par cancers, est de 1,1; pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx, il est de 1,89; pour les cancers digestifs: 0,94; pour les cancers du système respiratoire: 1,12; pour les lymphomes: 1,06; pour les leucémies: 0,85; pour les cancers des organes génitaux: 0,91, et urinaires: 0,30; et pour les cancers d'autres localisations, 1,55. En fait, les cancers de la cavité buccale et du pharynx sont particulièrement élevés chez les travailleurs qui n'ont subi qu'une exposition minime et pendant moins de cinq ans, (taux de mortalité : 10,36, mais sans signification statistique), alors que ces cancers ne sont pas observés chez les travailleurs fortement exposés durant plus de cinq ans. Chez ces derniers cependant, les taux de

mortalité, - bien que sans signification statistique -, sont plus élevés pour l'ensemble des cancers (1,41), les cancers digestifs (1,51, avec notamment les angiosarcomes), les cancers du système respiratoire (1,44), les lymphomes (2,22) et des cancers d'autres origines (2,04); en particulier, les tumeurs cérébrales sont plus fréquentes (1,81); et sur sept tumeurs, ont pu être identifiés : deux carcinomes, un épépendymome, un astrocytome malin, un glioblastome. Il faut toutefois remarquer que les auteurs n'ont pu obtenir de renseignements pour 1256 anciens employés (soit 15 % de l'ensemble de la population), et que les résultats risquent d'en être quelque peu faussés.

- Une autre étude de la mortalité a été réalisée par NICHOLSON et coll. (1975) à partir de 255 travailleurs d'une usine de polymérisation, retenus pour avoir été exposés au C.V. au moins cinq ans, avec un délai de latence depuis le début de l'exposition, d'au moins dix ans. Le nombre de décès observés est de 24 pour un nombre de décès attendu de 19; le taux de mortalité est de 1,26; 9 décès sont d'origine cancéreuse, soit une multiplication par 2,3 du risque cancérogène par rapport à une population témoin. Ils sont dus à : trois angiosarcomes du foie, un lymphosarcome, un réticulosarcome, un glioblastome, un cancer du pancréas, du colon et "des os". Mais leur nombre limité ne permet pas une étude statistique significative.

- OTT et coll. (1975) ont repris une étude de la mortalité chez 594 employés d'une usine; la plupart de ceux-ci avaient fait l'objet de l'étude de TABERSHAW et GAFFEY (1974), mais OTT et coll. ont recherché les causes de décès en fonction d'une importance et d'une durée d'exposition très précises. Sur 72 travailleurs exposés au C.V., mais aussi à l'arsenic, dix décès ont été dénombrés dont sept dus à des cancers (trois du poumon, deux du colon, un du cerveau, un de la prostate), alors que le nombre attendu est de 1,9. Chez les travailleurs exposés uniquement au C.V., il n'a été observé que 91% de décès par rapport au chiffre attendu dans une population masculine américaine, et un nombre de cancers (13) inférieur à celui attendu (16). L'étude ne montre pas d'incidence particulière de cancer chez les travailleurs exposés à une concentration moyenne basse (T.W.A. inférieure à 25 p.p.m.), ou intermédiaire (25 à 200 p.p.m.), le nombre de cancers relevés dans chacun de ces deux groupes reste inférieur à celui attendu. Par contre, neuf des treize cancers sont apparus chez des travailleurs soumis à une haute exposition (T.W.A. supérieure à 200 p.p.m., pics de C.V. de plusieurs milliers de p.p.m.) alors que le nombre attendu est de 5,1 ($p < 0,25$). Ces résultats suggèrent une relation effet-dose, d'autant que pour sept sujets, cette haute exposition a duré plus de dix ans. Les neuf cancers sont répartis comme suit : quatre du poumon, un de l'estomac, un du rectum, un du colon, un cancer à cellules squameuses, et une leucémie chez un travailleur qui a également

été exposé au benzène, mais aucun cancer du foie, en particulier aucun angiosarcome, n'a été observé. Pour les auteurs, l'exposition au C.V. semble donc augmenter la susceptibilité à présenter des tumeurs malignes chez les sujets également soumis à d'autres facteurs cancérrogènes.

- Pour évaluer le risque néoplasique, WAXWEILER et coll.(1976) ont sélectionné une population d'étude comprenant uniquement 1294 travailleurs de quatre usines qui comptent au moins cinq ans d'exposition au C.V. et un temps de latence d'au moins dix ans depuis le début de l'exposition au C.V.. Au moment de l'étude, 1151 d'entre eux sont encore en vie (89%), cent trente six sont décédés (10,5 %), et pour sept (0,5 %), il n'a pu être obtenu de renseignements. Grâce à cette méthode d'étude, il n'apparaît pas de baisse du taux de mortalité générale des travailleurs exposés comme dans les études précédentes. Le nombre de décès survenus (136) est légèrement supérieur au nombre attendu (126,3), le taux de mortalité est de 1,08 (l'augmentation n'est pas statistiquement significative). Seules deux causes de décès sont élevées chez les travailleurs exposés au C.V.: "les maladies respiratoires non malignes" (6; taux de mortalité par rapport au chiffre attendu (3,4): 1,76), et les tumeurs malignes (35 pour 23,5 attendues; avec un taux de mortalité de 1,49, statistiquement significatif à $p < 0,05$). Les cancers sont en excès dans quatre systèmes, précédemment incriminés par les études expérimentales de MALTONI et LEFEMINE (1974): CERVEAU et système nerveux central (3 cancers observés pour 0,9 attendu), système RESPIRATOIRE (12 pour 7,7 attendus), système HEPATIQUE et biliaire (7 pour 0,6 attendu), système LYMPHATIQUE et HEMATOPOIETIQUE (4 pour 2,5 attendus). L'importance du temps de latence entre le début de l'exposition au risque et la date de décès est soulignée par l'augmentation du nombre de décès qui apparaît lorsqu'est comparée une population de travailleurs qui ont un temps de latence d'au moins quinze ans par rapport à une population de travailleurs qui n'ont qu'un temps de latence de dix ans ou plus. Le taux de mortalité par cancer passe ainsi de 1,49 à 1,84 pour l'ensemble des tumeurs malignes; de 3,29 à 4,98 pour le cerveau et le système nerveux central; de 1,56 à 1,94 pour le système respiratoire, de 11,55 à 16,06 pour le système hépatique et biliaire, et de 1,59 à 1,76 pour le système lymphatique et hématopoiétique. L'excès de cancer apparaît alors statistiquement significatif à $p < 0,05$ pour le système respiratoire, et le cerveau et le système nerveux central, et à $p < 0,01$ pour l'ensemble des tumeurs et le système hépatique et biliaire. Les formes histologiques sont précisées pour huit cancers primitifs du poumon, cinq sont des tumeurs à grandes cellules indifférenciées, trois des adénocarcinomes.

Certaines formes tumorales sont retrouvées fréquemment lorsque sont pris en considération tous les travailleurs des usines sans restriction d'un temps d'exposition minimum de cinq ans, ou d'un temps de latence de dix ans; - sur dix tumeurs cérébrales, neuf ont pu être identifiées comme des GLIOBLASTOMES MULTIFORMES, tous survenus après un temps de latence d'au moins quinze ans depuis le début de l'exposition au C.V.; - sur quatorze cancers du foie et des voies biliaires: trois affectent la vésicule ou les voies biliaires, onze sont des ANGIOSARCOMES du FOIE; dans tous les cas, les travailleurs ont eu l'expérience du décroûtage des autoclaves; dix ont été exposés au C.V. pendant au moins douze ans, mais l'un deux n'a été exposé que trois ans, et il est décédé d'un angiosarcome dix sept ans après le début de l'exposition, à l'âge de quarante et un ans, ce qui évoque la théorie d'un processus d'initiation cancéreuse qui est irréversible, même en dehors d'une poursuite de l'exposition à un agent cancérogène.

- Les premières études sont en faveur d'un rôle cancérogène du C.V. chez les travailleurs exposés, qui ne se limiterait pas à l'induction de seuls angiosarcomes du foie, mais provoquerait aussi des tumeurs cérébrales (glioblastomes), pulmonaires, et du système lymphatique. Toutefois, les différences qui apparaissent entre ces études, notamment pour les taux de mortalité générale, soulignent la nécessité de se référer à des critères communs pour rendre les études comparables. Puisqu'il s'agit de rechercher les effets à long terme d'un agent toxique et cancérogène, il est indispensable d'étudier les populations exposées, en fonction de l'importance de l'exposition, de sa durée et d'un temps de latence suffisamment long pour que puissent se manifester les tumeurs. Il est nécessaire aussi de pouvoir réaliser ces enquêtes sur des populations très larges, et recouvrant surtout au maximum l'ensemble des travailleurs qui ont été exposés; en pratique, les renseignements sont souvent difficiles à obtenir pour des sujets qui ont quitté les usines depuis longtemps; or ils ont été exposés autrefois à des concentrations de C.V. très élevées, et il serait important de connaître leur devenir. Des enquêtes minutieuses ont été entreprises dans les usines européennes, et s'appliquent à établir des dossiers sur l'exposition professionnelle et l'état de santé de chaque travailleur selon un protocole très précis; les résultats en seront, connus prochainement.

2-4 Les études biologiques systématiques chez les sujets exposés au CV

La diversité des manifestations cliniques a conduit à réaliser de multiples examens biologiques. Les cas d'AOL publiés jusqu'en 1973 n'ont pas fait apparaître de perturbations biologiques nettes et constantes. Mais la description de thrombopénies, très fréquentes selon les auteurs allemands (LANGE et coll., 1974), et la connaissance des lésions hépatiques, tant bénignes que malignes, ont imposé la réalisation de tests hématologiques systématiques, et fait rechercher des tests hépatiques susceptibles de permettre le dépistage de ces lésions.

Nous rapportons dans le tableau n° 24 les résultats des premiers examens effectués en 1974 et 1975 dans l'usine A, chez les travailleurs des ateliers de polymérisation. Nous avons volontairement pris comme valeurs de référence des chiffres à la limite de la normale, car les auteurs allemands ont insisté sur la fréquence des valeurs subnormales, alors que des chiffres franchement pathologiques ne sont que rarement observés.

2-4-1 Les données hématologiques - Les thrombopénies

A) Les thrombopénies

En retrouvant initialement une diminution des plaquettes entre 30.000 et 119.000/mm³ chez les 13 travailleurs qu'ils ont examinés, JÜHE et coll. (1973) ont décrit la thrombopénie comme une composante caractéristique de la maladie du CV, qui pourrait servir de test de dépistage précoce, puisqu'elle est associée aux 6 cas d'AOL, aux 4 cas de fibrose portale et 12 cas de splénomégalie qu'ils ont observés. Ils l'attribuent d'abord, au moins en partie, à un hypersplénisme, mais un de leurs patients ne présente pas de splénomégalie, et un autre conserve une thrombopénie à 97.000 quatre mois après avoir été splénectomisé. En fait, sur les 13 patients, 7 seulement ont un nombre de plaquettes inférieur ou égal à 90.000/mm³.

De plus, leurs études ultérieures ne confirment pas l'omniprésence de la thrombopénie et VELTMAN et coll. (1975) ne la retrouvent plus que chez 57 (81 %) des 70 travailleurs examinés, avec des valeurs comprises entre 17.000 et 143.000/mm³. Ils ne relèvent pas de corrélation entre l'importance de la thrombopénie et la durée d'exposition d'une part, et l'importance de la splénomégalie d'autre part ; si une thrombopénie existe chez les patients présentant une splénomégalie marquée, elle existe aussi chez des patients sans splénomégalie (18 fois sur 57 cas de thrombopénie). La répétition des examens

Tableau n° 24

Résultats des examens effectués chez des travailleurs exposés
au CV (usine A)

TYPE D'EXAMEN	NOMBRE D'EXAMENS EFFECTUES	VALEURS ELEVEES			VALEURS ABASSEES		
		Valeur de référence	Nombre de cas	Pour- centage	Valeur de référence	Nombre de cas	Pour- centage
Globules rouges	231	≥ 5.500.000	4	1,9 %	≤ 4.500.000 ≤ 4.000.000	22 1	9,5 % 0,4 %
Globules blancs	231	≥ 10.000	13	5 %	≤ 5.000 ≤ 3.500	18 1	7,8 % 0,4 %
Polynucléaires	231				< 50 % (chif.relatif)	32	13,8 %
Polynucléaires neutrophiles	231				< 50 % (chif.relatif)	50	21,6 %
Polynucléaires neutrophiles	231	> 5.000 (chif.absolu)	1	0,4 %	≤ 2.500 ≤ 1.600 ≤ 1.200	23 2 1	10 % 0,8 % 0,4 %
P. eosinophiles	231	≥ 300	46	20 %	< 50	29	12,6 %
Lymphocytes	231	≥ 2.500 ≥ 4.000	101 8	43,5 % 3,9 %	≤ 1.000	0	
Lymphocytes	231	> 35 %	130	56 %			
Monocytes	231	≥ 700	15	6,5 %	< 100	18	7,8 %
Plaquettes	231	≥ 400.000	0	0	≤ 150.000 ≤ 120.000 ≤ 100.000	85 20 2	37,4 % 8,5 % 0,8 %
V.S.	235	≥ 10 mm (1ère heure)	34	14,4 %			
Bilirubine	236	≥ 10 mg/l	31	13 %			
S.G.O.T.	210	≥ 19 unités	25	11,9 %			
S.G.P.T.	210	≥ 17 unités	20	9,5 %			
Phosphatases Alcalines	171	> 65 unités	12	7 %			

après un an et demi d'arrêt de l'exposition au CV, montre qu'il ne se produit une amélioration du chiffre plaquettaire que chez 6 patients sur 29, alors qu'une aggravation a lieu chez 20 d'entre eux ; l'évolution ne se fait donc pas toujours vers la régression des signes après soustraction au risque comme c'est le cas pour les acrosyndromes.

Soulignons toutefois que le chiffre de référence pour les auteurs allemands est de 150.000 plaquettes/mm³, alors que la thrombopénie est plus souvent retenue pour des chiffres inférieurs à 100.000 plaquettes/mm³. Ceci peut expliquer qu'elle n'ait jamais été signalée par d'autres auteurs dans les cas d'AOL, et qu'elle ne soit pas systématiquement retrouvée dans les cas de fibrose portale et d'angiosarcome auxquels, pourtant, une splénomégalie est fréquemment associée.

Mais il semble bien, en outre, que la fréquence des thrombopénies dans les populations exposées ne soit pas aussi élevée que dans les études allemandes. SUCIV et coll. (1975) ne mentionnent pas de thrombopénie sur 168 travailleurs examinés et LILIS et coll. (1975) ne la notent qu'une fois sur 354 examens.

D'après les 231 premières numérations globulaires effectuées en 1974 et 1975 dans l'usine A, il ressort que la thrombopénie existe dans plus d'un tiers des cas (37 %) si l'on prend le chiffre de 150.000 plaquettes comme valeur de référence. Considérés isolément, ces pourcentages paraissent en faveur d'un effet thrombopéniant de l'exposition au CV ; ils sont pourtant moins élevés que ceux obtenus dans le même laboratoire sur les numérations de 113 hommes pris au hasard, chez lesquels le pourcentage de chiffres plaquettaires inférieurs à 150.000 est de 62,8 %. Il serait donc intéressant de pouvoir comparer tous les résultats obtenus et surtout les chiffres moyens avec ceux d'une population témoin homogène, pour connaître l'importance de ces anomalies. Si on prend comme valeur limite le chiffre de 120.000 plaquettes, on ne trouve plus de baisse plaquettaire que dans 8,5 % des cas, et de thrombopénie à moins de 100.000 que dans 0,8 % des cas.

Depuis cette première série d'examens, la surveillance biologique régulière a permis de découvrir dans la population de l'usine A, 12 cas de thrombopénie inférieure ou égale à 100.000 plaquettes/mm³. Mais, à la différence des auteurs allemands, nous n'observons pas de cas de persistance ou d'aggravation de la thrombopénie, bien que les travailleurs soient maintenus dans les unités de polymérisation ; les chiffres apparaissent extrêmement fluctuants sur des périodes de surveillance de 2 ans, comme le montrent les résultats regroupés dans le tableau suivant (n° 25).

Tableau n° 25

Evolution de la thrombopénie chez des travailleurs
toujours exposés au CV (usine A)

Patient	Résultats et dates d'examens					
BIS.	70.000	(12/1975)	134.000	(3/1976)	130.000	(6/1976)
CHA.	90.000	(12/1975)	150.000	(4/1976)		
COU.	190.000	(12/1975)	90.000	(5/1976)	160.000	(6/1976)
DEA.	150.000	(12/1974)	100.000	(11/1975)	160.000	(4/1976)
DEJ.	110.000	(1/1975)	80.000	(2/1976)	120.000	(6/1976)
MER.	77.000	(12/1974)	150.000	(4/1975)	225.000	(11/1975)
MIL.	100.000	(4/1975)	160.000	(3/1976)	160.000	(6/1976)
PER.	100.000	(6/1975)	155.000	(3/1976)		
PIN.	130.000	(12/1974)	210.000	(1/1976)	77.000	(1/1977)
QUE.	100.000	(5/1975)	140.000	(12/1975)	110.000	(6/1976)
SOU.	100.000	(1/1975),	110.000	(5/1976)		
VIG.	110.000	(2/1976)	75.000	(3/1976)	90.000	(9/1976)

Devant un abaissement du chiffre plaquettaire, une vérification par des examens répétés, s'avère donc nécessaire car les numérations plaquettaires sont difficiles et manquent de précision, le pourcentage d'erreur est supérieur à 5 % même par comptage électronique qui a été utilisé dans notre étude. Compte-tenu des publications allemandes, la persistance d'une thrombopénie à moins de 100.000 nécessiterait des investigations complémentaires à la recherche d'une atteinte hépatique et splénique.

Dans les 5 autres usines françaises, la thrombopénie n'apparaît pas non plus particulièrement fréquente d'après les premières séries d'examens effectués entre 1974 et 1975. Dans l'usine B, sur 300 numérations plaquettaires, 12 seulement (4 %) sont inférieures à 150.000/mm³ et 5 (1,7 %) inférieures à 120.000. Dans aucune des 5 usines, n'a été observée de thrombopénie à moins de 100.000 plaquettes/mm³ jusqu'à l'été 1975.

En particulier, pour 12 des 14 cas d'AOL qui ont été examinés le chiffre plaquettaire a toujours été supérieur à 120.000/mm³.

B) En dehors des cas d'angiosarcomes hépatiques ou d'hémorragies par rupture de varices oesophagiennes, il n'existe pas habituellement de modification nette de la LIGNEE ROUGE dans les populations exposées. VELTMAN et coll. (1975) signalent toutefois une légère réticulocytose entre 16 et 37 ‰ chez 24 patients sur 58 (41 %) et SUCIU et coll. (1975) notent une tendance anémique chez 20 % des 54 travailleurs examinés, avec des chiffres de globules rouges inférieurs à 4 millions. Sur les 300 examens pratiqués à l'usine B, les globules rouges ne sont inférieurs à 4.500.000/mm³ que 16 fois (5,3 %) ; à l'usine A, 22 des 231 numérations (9,5 %) montrent des chiffres inférieurs à 4.500.000, mais une seule (0,4 %) à moins de 4.000.000. Et il n'existe pas d'anémie dans les 14 cas d'AOL.

C) Les globules blancs : n'accusent pas non plus de modification marquée, tant dans les cas d'AOL que de fibrose hépatique. Sauf pour quelques patients de SUCIU et coll. (1975) et de LANGE et coll. (1974), les tests systématiques pratiqués sur les populations exposées ne montrent pas de variation nette de la formule leucocytaire (LILIS et coll., 1975). Sur les 231 examens pratiqués dans l'usine A, on note cependant une légère lymphocytose relative (chiffres supérieurs à 35 % dans 56 % des cas), une légère neutropénie relative (chiffres inférieurs à 50 % dans 21,6 % des cas) sans, habituellement, de neutropénie absolue (2 cas inférieurs à 1.600/mm³), ni de leucopénie : dans 7,8 % des cas les leucocytes sont inférieurs à 5.000/mm³, mais dans un seul cas (0,4 %) inférieurs à 3.500/mm³.

D) Les myélogrammes : effectués chez des patients atteints d'AOL n'ont révélé aucun signe d'atteinte médullaire (BENOIT, 1967) et en particulier d'ostéomyélosclérose (LANGE et coll., 1974). Seuls, SUCIU et coll. (1975) observent une hyperplasie médullaire de type compensatoire chez quelques travailleurs où ils ont noté une légère anémie.

E) Les bilans de coagulation sont habituellement normaux (LANGE et coll., 1974).

F) La vitesse de sédimentation est normale dans les cas d'AOL et dans les cas de fibrose portale.

SUCIU et coll. (1975) cependant, observent dans 40 cas sur 54 une VS. entre 60 et 105 à la première heure, sans notion d'une pathologie particulière. Etant perturbée, au moins tardivement, dans les cas d'angiosarcomes, elle doit retenir l'attention dans les examens de surveillance systématique ; et là, se posent d'importants problèmes d'interprétation des résultats, quand

des pourcentages non négligeables d'examens sont discutables (14,4 %) de valeurs sont supérieures ou égales à 10 mm à la première heure pour les 231 examens de l'usine A) ; un diagnostic d'élimination doit être fait par la recherche d'un épisode infectieux récent et d'éventuels signes de tumeur hépatique doivent être recherchés.

2-4-2 Les constantes sériques et urinaires

Ionogrammes sanguins et urinaires, calcémie, phosphorémie, hydroxyprolinurie pratiqués dans les cas d'AOL, pour rechercher un trouble du métabolisme phosphocalcique, ne montrent pas d'anomalie constante. Une légère hypocalcémie existe dans 2 cas de BENOIT (1967, observations 2 et 3), mais n'est pas retrouvée dans d'autres observations (ANGHELESCU et coll., 1969).

La fonction rénale est toujours respectée dans les observations rapportées et les études statistiques ne font pas apparaître d'incidence particulière de perturbations rénales dans les populations exposées (LILIS et coll., 1975).

2-4-3 Les données immunologiques

Dans l'hypothèse d'une affection autoimmune des troubles ostéolytiques, cutanés et vasculaires, divers examens sérologiques ont été pratiqués : anticorps antistreptococciques, agglutinines froides, test de COOMBS, anticorps antinucléaires, cellules L.E, facteurs rhumatoïdes (latex et Waaler-Rose) ; tous sont négatifs pour CORDIER et coll. (1966) , BENOIT et coll. (1967), HARRIS et ADAMS (1967) , MARKOWITZ et coll. (1972), MISGELD et coll. (1973) ; LANGE et coll. (1974) ; MOULIN et coll. (1974).

Parallèlement, les électrophorèses sont normales ; albumines et globulines sont conservées, et les fractions des globulines ne montrent pas de déviation spécifique ; les bêta-globulines sont abaissées dans 3 cas de LANGE et coll. (1974), mais au contraire augmentées (à 15 %) dans notre cas n° 3 où les gamma-globulines sont d'ailleurs abaissées à 10 %.

Mais en ce qui concerne les immunoglobulines, LANGE et coll. (1974) observant une augmentation des IgG qu'ils attribuent à une lésion hépatique toxique, avec participation inflammatoire du mésenchyme.

Dans une étude réalisée chez 58 travailleurs exposés, WARD (1976) relève l'existence d'anomalies immunologiques chez 21 d'entre eux, et beaucoup plus fréquemment (9 sur 10) chez les sujets affectés de troubles angioneurotiques et cutanés. Elles correspondent à une hyperimmunoglobulinémie, une cryoglobulinémie et une cryofibrinogénémie, à une réduction de la

population des lymphocytes T et une augmentation des lymphocytes B alors que le nombre de lymphocytes totaux est habituellement normal ou légèrement élevé ; chez quelques-uns de ces patients se retrouvent aussi des anticorps anti-tissus non spécifiques d'un organe, et à titre bas, mais les facteurs rhumatoïdes sont également absents.

2-4-4 Les tests hépatiques

A) Dans les cas d'acroostéolyse

Les tests hépatiques courants (bilirubine, transaminases, phosphatases alcalines, hanger, prothrombine, électrophorèse) ont été pratiqués dans la plupart des cas d'AOL. Ils ne sont que rarement perturbés ; CREECH et MAKK (1974), n'observent de perturbations que dans un seul des sept cas examinés, et ces anomalies se normalisent après arrêt de l'alcool ; mais la bilirubine est élevée dans l'observation n° 1 de HARRIS et ADAMS (1967) où existe une hépatomégalie, dans l'observation de TAKEUCHI et MABUCHI (1973), et seulement dans le premier de nos 14 cas qui présente par ailleurs une courbe d'élimination de la BSP normale. L'absence de signe d'appel clinique ou biologique, sur d'éventuelles lésions hépatiques, n'a donc pas conduit à des investigations digestives poussées, telles que la biopsie hépatique dans certains cas.

Contrairement aux résultats précédents, LANGE et coll. (1974) constatent fréquemment des altérations fonctionnelles hépatiques dans leur 6 cas d'AOL. Les électrophorèses sont normales en dehors d'une diminution des bêta-globulines dans 2 cas, mais dans tous les cas, les transaminases (S.G.O.T et S.G.P.T) sont légèrement élevées, et la rétention de la B.S.P. à 45 minutes régulièrement augmentée ; dans un cas (n° 8) les phosphatases alcalines sont également élevées, et dans un autre cas (n° 7), où la biopsie hépatique a mis en évidence une fibrose périportale, les L.D.H, les phosphatases alcalines et la bilirubine sont également élevées. Alors que l'hépatomégalie est absente, une splénomégalie discrète ou moyenne est observée dans tous les cas à la laparoscopie.

B) Les examens systématiques chez les travailleurs exposés au CV

Depuis la connaissance des lésions hépatiques, les enquêtes médicales ont visé à rechercher des anomalies des tests fonctionnels hépatiques simples qui permettraient une surveillance des travailleurs exposés, sans recourir à des moyens d'investigation trop agressifs, comme une angiographie ou une biopsie systématiques.

Le test de rétention de la BSP à 45 minutes est significativement perturbé chez les travailleurs exposés, par comparaison avec une population témoin, d'après l'étude statistique de KRAMER et MUTCHLER (1972) ; et c'est l'examen le plus fréquemment anormal, 22 fois sur 26 tests pratiqués, dans l'étude de SUCIU et Coll. (1975), comme pour VELTMAN et coll. (1975) qui notent une rétention de la BSP élevée chez 45 des 67 patients examinés (67,2 %), alors que les enzymes sériques (transaminases et phosphatases alcalines) ne sont élevées que chez 10 patients sur 70 (14,3 %). Mais l'épreuve à la BSP est difficilement réalisable dans un service médical d'usine et les examens pratiqués concernent surtout les transaminases, la bilirubine, les phosphatases alcalines et les L.D.H.

La fréquence des anomalies à ces tests est beaucoup moins élevée ; Sur une population de 354 travailleurs examinés par LILIS et coll. (1975), pour la bilirubine, 6 %, pour les S.G.O.T, 6 %, pour les S.G.P.T, 9 %, pour les L.D.H, 2,3 %, et pour les phosphatases alcalines, 16,6 % mais, elles sont plus fréquemment perturbées lorsqu'on les rapporte aux cas où existe une hépatomégalie (53 : 15 %) et/ou une splénomégalie (12 : 3,4 %), elles sont alors de 30 % pour les S.G.O.T, de 26,9 % pour les S.G.P.T et de 45,8 % pour les phosphatases alcalines.

Les premiers résultats obtenus dans les usines françaises font apparaître des taux de perturbations pour ces tests, également peu élevés. Dans l'usine A, la bilirubine est élevée (à partir de 10 mg/l) 31 fois sur 236 (13 %), les S.G.O.T (à partir de 19 unités) : 25 fois sur 210 (11,9 %) ; les S.G.P.T (à partir de 17 unités) : 20 fois sur 210 (9,5 %) ; les phosphatases alcalines (à plus de 85 unités) : 12 fois sur 171 (7 %).

Dans l'usine B, la bilirubine est élevée 6 fois sur 91 (6,5 %), les S.G.O.T : 25 fois sur 186 (13,4 %), les S.G.P.T : 21 fois sur 186 (11,2 %), les phosphatases alcalines : 4 fois sur 102 (3,9 %).

Dans l'usine E, sur 188 examens, la bilirubine est élevée dans 12 cas, dont 11 (6,1 %) restent perturbés lors d'un nouveau contrôle ; sur 182 examens, les phosphatases alcalines sont élevées dans 18 cas, dont 15 (8,3 %) seulement sont confirmés lors d'un contrôle ultérieur ; quant aux L.D.H., sur 567 examens effectués chez des travailleurs exposés au CV, 4,6 % montrent des chiffres élevés ; mais sur 76 examens effectués chez des travailleurs, d'un autre atelier, non exposés au CV, il existe aussi 4,2 % de résultats positifs ; et ces derniers résultats posent le problème de savoir s'il existe en fait une proportion plus élevée de tests hépatiques perturbés chez les travailleurs exposés au CV, que dans une population témoin, où n'existe pas, à priori, de risque particulier d'atteinte hépatique.

Or les études statistiques de WYATT et coll. (1975), sur 413 travailleurs d'une unité de polymérisation du CV, où ont été découverts 7 cas d'angiosarcome, en comparaison avec 469 travailleurs non exposés au CV ne font pas apparaître de différence significative entre les deux groupes, en ce qui concerne les protéines totales, le calcium, la phosphore, l'acide urique, la créatinine, le cholestérol, la bilirubine totale et les L.D.H, par contre la sérumalbumine est significativement plus élevée ($p < 0,005$) dans la population exposée au CV, alors que les phosphatases alcalines et les S.G.O.T. sont significativement moins élevées ($p < 0,05$) dans la population exposée que dans le groupe témoin !

Ces résultats montrent bien avec quelle prudence doivent être interprétées les études statistiques ; une première interprétation pourrait conclure à l'absence d'atteinte hépatique provoquée par le CV, mais connaissant la fréquence des lésions de la capsule, des espaces portes et des sinusoides (MARSTELLER et coll., 1975) on doit plutôt en déduire que ces tests courants ne témoignent pas fidèlement des lésions histologiques du foie, et ceci pose le problème de l'intérêt de ces examens dans la surveillance médicale des travailleurs exposés.

Comme nous l'avons vu dans l'étude des fibroses et des angiosarcomes du foie, les tests hépatiques habituels, bilirubine, S.G.O.T., S.G.P.T., phosphatases alcalines, L.D.H. ne sont pas systématiquement perturbés. Seules, les γ -G.T. sont élevées dans les quelques cas où elles ont été réalisées, tant de fibrose (MAKK et coll., 1974 : 3 cas ; TAYLOR et coll., 1976 : 2 cas), que d'angiosarcome (ZIMMERMANN et ECK, 1975 ; MAKK et coll., 1976 : cas n° 13, 14 et 15 ; observation personnelle) ; mais cet examen est très sensible et son interprétation est délicate lorsqu'il est utilisé pour des dépistages systématiques. Ainsi MAKK et coll (1976) l'ont trouvé perturbé alors qu'il n'existait pas de lésion hépatique, parce que les sujets examinés avaient absorbé un peu d'alcool la veille de l'examen !

Même le test de rétention de la B.S.P. qui pourtant, est le plus souvent perturbé (38 fois chez 50 sujets examinés par MARSTELLER et coll., 1975) peut être normal, ainsi que l'électrophorèse, dans les cas de fibrose.

L'absence d'anomalies constantes aux tests fonctionnels hépatiques peut s'expliquer par le fait que les lésions des hépatocytes sont minimes, tant dans les cas d'angiosarcomes, du moins lorsque la tumeur n'envahit pas encore la majorité du parenchyme hépatique, que dans les cas de fibrose portale et de lésions sinusoidales. Malheureusement, aucun test ne permet actuellement d'objectiver une fibrose hépatique en l'absence de dysfonctionnement hépatocellulaire.

Alors que peut-on espérer de ces tests hépatiques habituels?,
Considérés séparément, ils n'apparaissent pas comme un reflet fidèle des lésions anatomiques très particulières de fibrose portale, d'irritation des cellules bordantes, ou d'angiosarcome; aucun n'est spécifique de ces lésions ; la négativité, même de plusieurs tests, n'assure pas de l'intégrité hépatique ; rappelons à ce sujet la séméiologie biologique entièrement négative, 3 mois avant la découverte d'une tumeur par MAKK et coll.(1976). Inversement, leur positivité ne permet pas de présumer d'un type de lésion hépatique déterminé, mais une telle éventualité chez un sujet qui a été exposé au CV est suspecte et doit faire rechercher une atteinte hépatique par des investigations : cliniques et para-cliniques poussées. Le plus souvent, en effet, dans les cas de fibrose portale et d'angiosarcome connus, un test hépatique au moins, ou plusieurs, sont perturbés. C'est d'ailleurs grâce aux anomalies biologiques que 2 cas d'angiosarcomes cliniquement asymptomatiques (MAKK et coll., 1976 : observations n° 13 et 15) ont pu être découverts, ce qui montre quand même l'intérêt de ces examens dans un programme de surveillance systématique des travailleurs.

Ces 2 cas ont été découverts précisément en raison de la persistance d'anomalies des tests hépatiques, réalisés systématiquement chez des travailleurs par CREECH et MAKK (1975). Le protocole qu'ont suivi ces auteurs peut être proposé comme méthode de dépistage car il fait appel dans un premier temps à des examens simples, facilement réalisables dans les services médicaux des usines.

- Le bilan initial comporte la série d'examens standards du S.M.A.12 : calcium, phosphore, urée, acide urique, glucose, protéines totales, sérumalbumine, cholestérol et bilirubine totale, phosphatases alcalines, L.D.H, S.G.O.T. Si les résultats sont normaux, le bilan n'est répété qu'après 6 mois. Si un seul des tests hépatiques est perturbé, le bilan est répété au bout de 3 semaines, si l'anomalie n'est pas retrouvée, un nouveau contrôle est fait 3 mois plus tard.

- Si, par contre, un des tests hépatiques reste perturbé au contrôle des 3 semaines, ou si, d'emblée, 2 ou plusieurs tests hépatiques sont perturbés, une batterie de tests plus sophistiqués est entreprise. Cette batterie de tests comporte, outre la répétition des examens précédents : L.D.H., phosphatases alcalines et bilirubine, les S.G.P.T., les gamma-glutamyltranspeptidases, l'électrophorèse, des déshydrogénases isocitriques, l'alpha-foetoprotéine, l'antigène carcinoembryonnaire (ces quatre derniers examens ont ensuite été abandonnés), la numération globulaire comprenant les pla-

quettes, et aussi la radiographie pulmonaire et la scintigraphie hépatique et splénique.

- Si cette batterie de tests montre des anomalies discrètes, un contrôle est effectué au bout de 3 semaines, si les anomalies persistent, ou, si d'emblée, elles sont importantes, des investigations spéciales sont entreprises, qui comprennent l'angiographie hépatique et splénique, ainsi que la mesure de la pression des veines hépatiques, libre et bloquée.

Enfin, une laparotomie et une biopsie hépatique sont réalisées dans les cas suspects.

LES RESULTATS : 1.183 employés d'une usine ont été examinés, dont 274 seulement affectés au secteur de production de PCV. 41 (3,5 %) présentent des anomalies à deux ou plusieurs tests hépatiques du S.M.A 12 ; 315 (26,6 %) ont au moins un test hépatique perturbé, et 75 d'entre eux (6,3 %) gardent cette anomalie lors du contrôle effectué au bout de 3 semaines. Au total, 116 subissent la scintigraphie et la batterie de tests plus complète ; alors que les tests hépatiques habituels (SMA 12) étaient moins souvent perturbés chez les travailleurs du PCV (21,5 %) que chez ceux d'autres unités (32,2 %), les tests hépatiques plus sophistiqués sont plus fréquemment perturbés chez les travailleurs du PCV (10,9 % contre 4,1 %). En raison de troubles à la scintigraphie et/ou à la batterie de tests, 17 subissent finalement l'artériographie, et 16 la biopsie hépatique, qui permettent de diagnostiquer 2 cas nouveaux d'angiosarcome hépatique et 3 cas de fibrose portale chez les travailleurs du PCV, mais aussi 2 cas de fibrose portale chez des travailleurs d'autres secteurs que le PCV; les autres résultats sont normaux (5 fois), ou en faveur d'une cirrhose (4 fois) ; la notion d'éthylisme rend d'ailleurs délicate l'interprétation des tests hépatiques.

Cette étude a montré aussi que la scintigraphie et l'artériographie hépatiques ont été mises en défaut dans des cas où la biopsie a confirmé une fibrose portale. Au total, aucun des tests pris isolément, que ce soit le S.M.A. 12, la batterie de tests, et la scintigraphie ou l'artériographie, n'est suffisant pour diagnostiquer avec sûreté la fibrose hépatique. Mais puisque des anomalies persistantes des tests hépatiques habituels peuvent révéler des lésions hépatiques de fibrose et d'angiosarcome, et en l'absence de tests spécifiques, ces tests hépatiques méritent d'être retenus comme

éléments de base pour la surveillance systématique des sujets exposés ; les auteurs (MAKK, DELORME, CREECH, 1975) ont d'ailleurs simplifié ensuite leur protocole d'investigation, et dans un but pratique ils n'ont conservé que : G.T., S.G.O.T., S.G.P.T., phosphatases alcalines, bilirubine, scintigraphie du foie et de la rate, et en cas d'anomalies : angiographie hépatique et splénique, complétée par une mesure des pressions hépatique et splénique, et si besoin, laparotomie et biopsie hépatique. L'échotomographie peut leur être associée; par contre, on conçoit mal que des techniques plus agressives comme l'artériographie et la biopsie hépatiques puissent être utilisées pour un dépistage systématique renouvelé tous les ans. Les tests hépatiques, lorsqu'ils restent perturbés, peuvent, par contre, motiver ces examens paracliniques et aider à la détection de lésions hépatiques à un stade infraclinique.

2-4-5 Alphafœtoprotéines et antigène carcinoembryonnaire

- L'alphafœtoprotéine est régulièrement négative, tant dans les études épidémiologiques effectuées chez des travailleurs exposés (CREECH et MAKK, 1975), que dans les cas d'angiosarcome (MAKK et coll., 1976, cas n° 13; 14 et 15).

- Les premières études portant sur l'antigène carcinoembryonnaire, quant à elles, n'apparaissent pas concordantes. CREECH et MAKK (1975) ne retrouvent pas d'anomalie à ce test dans leur étude épidémiologique portant sur 274 travailleurs d'une unité de production de PCV, et, même dans 3 cas d'angiosarcome, MAKK et coll. (1976) observent toujours des titres plasmatiques inférieurs à 10 ng/ml : 2,4 ng/ml pour le cas n° 13 ; 8,5 ng/ml pour le cas n° 14, et 0,1 ng/ml pour le cas n° 15. Par contre, PAGÉ et coll. (1976) en mesurant le titre de l'antigène carcinoembryonnaire plasmatique chez 200 travailleurs ont obtenu un test positif (supérieur à 2,5 ng/ml pour ces auteurs) chez 48,3 % d'entre eux, alors que le test n'est positif que dans 9,2 % des cas dans une population témoin ; cependant, le pourcentage de tests supérieurs à 10 ng/ml est faible dans la population témoin (0,5 %), comme dans la population exposée (1,7 %). Bien que non spécifique de l'angiosarcome, ce test est proposé par les auteurs comme moyen de détection des lésions hépatiques chez les travailleurs exposés au CV.

2-4-6 Les aberrations chromosomiques

De nombreux carcinogènes chimiques sont également mutagènes. Expérimentalement, le CV. est non seulement cancérigène (MALTONI et LEFEMINE, 1974), mais aussi mutagène pour les Salmonellas Typhimurium (RANNUG et coll., 1974 ; BARTSCH et coll., 1975). Aussi, des recherches ont-elles été faites, chez des travailleurs exposés, sur la carte chromosomique de lymphocytes mis en culture.

Les premiers résultats obtenus par FLEIG et THIESS (1974) ne montrent pas un taux d'aberrations plus élevé dans un petit groupe de sujets exposés (6 à la polymérisation, 4 à la transformation du PCV), que chez 4 sujets témoins.

Par contre, FUNES - CRAVIOTO et coll. (1975) observent que la fréquence des aberrations chromosomiques sur les lymphocytes cultivés de 7 travailleurs exposés au CV. (9,52 % d'aberrations) est significativement plus élevée que chez 3 sujets témoins (1,94 % d'aberrations) ($p < 0,001$).

Et ces résultats sont confirmés par les études de PURCHASE et coll. (1975) sur des populations beaucoup plus importantes ; il existe en effet une élévation significative ($p < 0,05$) du pourcentage de lymphocytes anormaux chez 56 travailleurs exposés au CV. par rapport à 24 travailleurs non exposés. Afin d'apprécier les risques mutagènes sur les descendants de sujets exposés au CV., ces auteurs ont également soumis des souris mâles à des niveaux très élevés de CV. : 30.000, 10.000 et 3.000 ppm, 6 heures par jour pendant 5 jours, mais ils n'observent pas d'augmentation significative du nombre de morts précoces chez les descendants ; l'absence de mutations léthales dominantes suggère que les cellules germinales sont épargnées par les effets mutagènes qui s'expriment donc dans les lymphocytes par des aberrations chromosomiques et qui situent le CV. parmi les composés chimiques à la fois mutagènes et cancérigènes.

CHAPITRE VI

METABOLISME du CHLORURE de VINYLE et PATHOGENIE

VI METABOLISME du CHLORURE de VINYLE et PATHOGENIE

1 Métabolisme du CV

1-1 Le métabolisme observé chez l'homme

1-1-1 Voies de pénétration du CV

Le CV se trouvant à l'état gazeux, dans les conditions de température et de pression régnant dans les ateliers, sa voie de pénétration dans l'organisme est essentiellement RESPIRATOIRE. Un passage percutané est possible (TRUHAUT et BERROD, 1975), mais certainement minime dans les conditions de travail habituelles des usines de polymérisation et de synthèse. Quant à la pénétration par voie digestive, qui est démontrée chez l'animal (MALTONI, 1974 ; GREEN et MATHWAY, 1975 ; WATANABE et Coll., 1976), elle ne pourrait être qu'accidentelle et due à une absorption de CV à l'état liquide.

1-1-2 Voies d'élimination et métabolisme

Une fois passé dans la circulation générale, le CV. pourrait se lier aux membranes microsomales et à la sérumalbumine (VAN DUUREN, 1975).

Une partie du CV. qui a pénétré dans l'organisme est ensuite éliminée sans transformation par VOIE RESPIRATOIRE. La cinétique d'élimination respiratoire a été étudiée par BARETTA et Coll. (1969), qui ont recherché la quantité de CV. persistant dans des échantillons d'air exhalé par des sujets volontaires, soumis à des concentrations données de CV. pendant une durée de sept heures, comparativement à des travailleurs exposés le même temps à des concentrations moyennes, intégrées par rapport au temps, calculées d'après les données d'une surveillance "monitoring" continue de l'atmosphère des ateliers. Ils ont retrouvé sensiblement les mêmes courbes d'élimination dans les deux populations examinées, ce qui leur permet de proposer ces deux méthodes pour la surveillance de l'exposition des travailleurs : l'estimation des concentrations moyennes intégrées par rapport au temps, calculées d'après la surveillance continue de l'atmosphère des ateliers, est un témoin fidèle de l'exposition moyenne des travailleurs, et la recherche du CV. dans quelques échantillons respiratoires, après arrêt du travail, permet d'évaluer, d'après les courbes établies de décroissance respiratoire de la concentration de CV, l'exposition moyenne à laquelle a été soumis un travailleur durant son poste de travail ; on peut ainsi établir un calcul rétrospectif d'une exposition qui vient d'avoir lieu. Les concentrations de CV. dans l'air expiré, d'après les courbes de décroissance respiratoire, sont données dans les tableaux suivants n° 26 et 27.

a) chez 13 sujets volontaires exposés dans une chambre où les concentrations de CV. sont maintenues constantes durant les 7 heures d'exposition (tableau n° 26) :

Concentrations de CV en ppm durant 7 heures d'exposition expérimentale	Concentrations de CV. en ppm retrouvées dans l'air expiré après arrêt de l'exposition expérimentale, d'après BARETTA et coll.(1969)		
	1 heure après	10 heures après	20 heures après
500	20	2	0,7
250	8	1	0,4
50	1	0,2	0,07

48 heures après une exposition de 7 heures de travail à 50 ppm, il n'est pas retrouvé de CV. dans l'air expiré.

b) chez 10 travailleurs exposés durant 8 heures de travail à différentes concentrations moyennes de CV, intégrées par rapport au temps (T.W.A.pour 8 heures), (tableau n° 27):

Concentrations moyennes de CV. (T.W.A) en ppm pour 8 heures de travail	Concentrations de CV. en ppm retrouvées dans l'air expiré après arrêt de l'exposition professionnelle, d'après BARETTA et coll. (1969)		
	1 heure après	10 heures après	20 heures après
250	7	1,5	0,45
100	2,5	0,45	0,15
50	1,2	0,2	0,05
25	0,6	0,09	0,02 *

* valeur non mesurable, obtenue d'après la courbe.

Il existe donc une corrélation étroite entre les deux courbes de décroissance respiratoire. Si la méthode de prises d'échantillons respiratoires après exposition paraît difficile à mettre en oeuvre régulièrement pour

la surveillance des travailleurs exposés, par contre, le contrôle monitoring des niveaux de concentration en CV. des ateliers est facilement réalisable au moyen d'appareils à enregistrement continu, et les concentrations moyennes intégrées par rapport au temps, qu'il permet de calculer, apparaissent comme un indice satisfaisant de l'exposition des travailleurs durant leur journée de travail.

Une autre partie du CV. inhalé est METABOLISEE, et certains métabolites peuvent s'éliminer par VOIE URINAIRE. Etant donné l'analogie structurale du CV. avec le trichloréthylène, GRIGORESCU et TOBA (1966) ont supposé qu'il pouvait se former de l'acide monochloracétique susceptible de s'éliminer tel quel dans les urines, ou de subir une amination par le glyco-colle. Ils ont identifié l'acide monochloracétique grâce à une extraction à l'éther, et à une méthode d'identification par chromatographie sur papier, en utilisant comme agent d'élution un mélange d'ammoniaque, d'alcool et d'eau, et comme agent révélateur de la ninhydrine à 0,1 % dans le méthanol. Ils ont pu mettre en évidence la présence d'ACIDE MONOCHLORACETIQUE URINAIRE chez 43 des 53 travailleurs d'une première usine fonctionnant depuis 6 ans, et chez 23 des 80 travailleurs d'une deuxième usine ouverte depuis moins de 2 ans, mais dans tous les cas, les travailleurs présentant un test positif étaient exposés depuis plus de 2 ans au CV, car certains avaient travaillé déjà dans une autre usine; de plus, dans les 23 cas où ils ont trouvé de l'acide monochloracétique, ils ont observé une augmentation prononcée des alpha-globulines et une diminution des gammaglobulines, ou dans 50 % des cas, une diminution prononcée de la sérumalbumine. L'apparition d'acide monochloracétique dans les urines dépend non seulement de l'ancienneté d'exposition des travailleurs (deux ans au moins), mais aussi de l'importance de la concentration en CV. dans l'atmosphère des ateliers; en effet, les échantillons d'urines positifs ont été trouvés dans les ateliers où les concentrations de CV. sont les plus élevées; or, les teneurs relevées par les auteurs, entre 1962 et 1964, sont de 160 ppm au moins pour les ateliers où des échantillons positifs ont été observés, jusqu'à 1 200 ppm pour les ateliers où le plus grand nombre d'échantillons a été positif. Ces deux conditions d'apparition de l'acide monochloracétique urinaire, durée d'exposition relativement longue et concentrations de CV. élevées, pourraient s'expliquer, selon GRIGORESCU et TOBA (1966), par une "réduction des capacités métaboliques de l'organisme".

La recherche de l'acide monochloracétique urinaire paraissant un test intéressant pour la surveillance de l'exposition des travailleurs au CV, cet examen a été pratiqué dans l'usine (A). Une recherche simultanée d'acide trichloracétique urinaire s'est révélée négative, permettant d'éliminer la possibilité

de trouver de l'acide monochloracétique comme métabolite d'une éventuelle exposition au trichloréthylène.

Tableau n° 28

Résultats des recherches d'acide monochloracétique
urinaire chez des travailleurs de l'usine (A)

Périodes des prélèvements	Concentrations atmosphériques moyennes esti- mées de CV en ppm	Nombre d'échan- tillons d'urines prélevés	Cas où l'acide monochloracéti- que urinaire a été détecté	Cas où l'acide trichloracéti- que urinaire a été détecté
Décembre 1969 à avril 1970	300	17	4	0
Janvier et février 1975	40	72	0	0

Sur les échantillons d'urines prélevés fin 1969 et début 1970 où les niveaux d'exposition pouvaient être estimés à 300 ppm en moyenne de CV, l'acide monochloracétique urinaire n'a été retrouvé que chez 4 des 17 travailleurs examinés ; 2 d'entre eux ont une ancienneté de plus de 4 ans, mais les 2 autres, une ancienneté de 4 et 12 mois seulement.

Par contre, les prélèvements effectués chez 52 travailleurs début 1975, où les concentrations de CV sont environ dix fois moins élevées qu'en 1970, se sont révélés négatifs. La limite de sensibilité de la méthode utilisée (celle proposée par GRIGORESCU et TOBA, 1966) étant de 0,5 mg et le volume des échantillons d'urines de 200 ml, ces résultats indiquent que l'acide monochloracétique, qui n'a pas pu être détecté par la méthode, a une concentration urinaire nulle ou en tout cas inférieure à 2,5 mg/l. Du fait de l'abaissement considérable des niveaux d'exposition, il semble que cette méthode soit insuffisante à traduire l'exposition individuelle des travailleurs dans les conditions actuelles.

Si cette étude ne corrobore pas exactement les conclusions de GRIGORESCU et TOBA (1966) en ce qui concerne la présence d'acide monochloracétique urinaire chez les seuls travailleurs exposés plus de 2 ans au CV, elle confirme toutefois la possibilité chez l'homme d'un métabolisme du CV en acide monochloracétique, s'éliminant par voie urinaire, lorsqu'il existe une exposition à de hautes concentrations de CV. Il est possible alors que pour

des expositions moins élevées, d'autres voies métaboliques interviennent, ou que d'autres métabolites du CV. prennent naissance et s'éliminent par différentes voies: pulmonaire. (sous forme de CO₂), fécale ou urinaire, comme le suggèrent quelques expérimentations récentes.

1-2 Les données expérimentales concernant les mécanismes biochimiques du métabolisme

Les mécanismes biochimiques du métabolisme du CV. ont pu être, en partie, précisés par les études de GREEN et HATHWAY (1975) et HEFNER et coll. (1975) qui ont soumis respectivement des rats à une administration orale et à l'inhalation de CV. marqué au carbone 14. Dans les deux groupes, la proportion de la dose de CV. retenue et métabolisée est plus importante après une exposition à de faibles doses qu'à des doses élevées. Chez des rats exposés pendant 65 minutes à 50 ppm de CV., HEFNER et coll. (1975) observent 75 heures après la fin de l'exposition, qu'une partie de la dose de carbone 14 absorbée reste encore dans l'organisme : 1,6 % dans le foie, 3,6 % dans la peau, 0,2 % dans les reins et 7,6 % dans le reste du corps, alors que la majorité de la dose a été éliminée par différentes voies : 67,1 % dans les urines, 3,8 % dans les fèces, 14 % dans l'air expiré sous forme de CO₂, et que 0,02 % de la dose est expirée sous forme de CV. Parmi les métabolites urinaires sont identifiés : de la S-(2-hydroxyéthyl) cystéine, de la S-(2-carboxyméthyl) cystéine, et leurs dérivés N-acétyl-respectifs. La conjugaison des métabolites du CV. avec le glutathion et/ou la cystéine par une liaison covalente avec le groupe sulfhydrile paraît confirmée par la diminution des taux de sulfhydrile libre, non lié aux protéines, dans le foie des rats exposés ; cette diminution apparaît aussi bien pour des expositions à 50 ppm pendant 7 heures qu'à 500, 1.000 ou 15.000 ppm pendant au moins une semaine. Chez les rats exposés 4 semaines à 5.000 ppm se retrouve dans les urines de la S-(2-hydroxyéthyl) cystéine, mais pas de S-(2-carboxyméthyl) cystéine. L'acide monochloracétique n'est pas retrouvé dans les urines de rats exposés à 50 ppm pendant 65 minutes, mais il est présent quand l'exposition est longue et importante : 5.000 ppm pendant 9 semaines.

Une partie du CV., ou de ses métabolites, persiste donc longtemps dans l'organisme, en particulier dans le foie, et ses modes d'élimination paraissent différents suivant les doses d'exposition ; pour les doses faibles, une partie s'élimine dans l'air expiré après dégradation en CO₂, et très peu sous forme de CV., une quantité minime dans les fèces, et la majorité

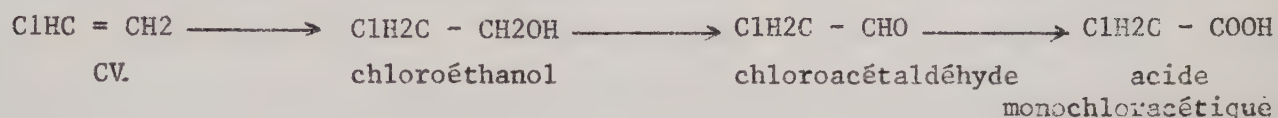
dans les urines sous forme de métabolites conjugués au glutathion et ou à la cystéine (S- (2-hydroxyéthyl)cystéine) et sous forme d'acide thiodiglycolique. Pour des doses élevées, les métabolites conjugués sont moins nombreux proportionnellement, et l'acide monochloracétique apparaît dans les urines.

Ces résultats sont partiellement confirmés par les travaux de WATANABE et coll. (1976) ; en soumettant des rats à l'inhalation de CV. marqué au carbone 14 pendant 6 heures, ils retrouvent après une exposition à 10 ppm de 14 CV. : 68 % de la radioactivité dans les urines et 2 % dans l'air expiré, après une exposition à 1 000 ppm : 56 % de la radioactivité dans les urines et 12 % dans l'air expiré. Le pourcentage de radioactivité persistant dans l'organisme 72 heures après l'exposition à 10 et 1 000 ppm est de 14 et 15 % respectivement. Alors que du CV. aurait pu être mis en évidence sur des prélèvements biopsiques de graisse obtenus chez des travailleurs, ils n'observent qu'une très faible radioactivité en 14 C, mais pas de CV., sur des prélèvements de graisse effectués chez des rats exposés à 10 ppm. Ils séparent en chromatographie gazeuse trois métabolites principaux à partir des composés urinaires radioactifs : acide thiodiglycolique, N-acétyl-S- (2-hydroxyéthyl)cystéine, et un troisième métabolite non identifié ; les proportions de ces métabolites urinaires ne sont pas influencées par l'importance de l'exposition.

Soixante-douze heures après administration orale à des rats de CV. marqué au carbone 14, ils détectent, après administration de 0,05 et 1 mg/kg de CV., 59 et 68 % de radioactivité dans les urines, et 9 et 13 % respectivement de radioactivité dans l'air expiré sous forme de 14 CO₂ ; seule 1-2 % de la dose est expirée sous forme de CV. ; l'élimination pulmonaire indique, à ces doses, une clearance monophasique. Après administration de 100 mg/kg, 11 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines, 3 % dans l'air expiré sous forme de CO₂, et 67 % dans l'air expiré sous forme de CV. ; cette élimination pulmonaire indique ici une clearance biphasique. Quant aux métabolites urinaires, ils sont les mêmes qu'après inhalation : N-acétyl-S- (2-hydroxyéthyl)cystéine, acide thiodiglycolique, et une troisième non identifié ; leur proportion n'est pas influencée par la dose. Par contre, le devenir du CV. après une dose orale comprise entre 1 et 100 mg/kg apparaît nettement dépendant de la dose. Ainsi, plusieurs voies métaboliques sont concevables, elles pourraient d'ailleurs conduire aux mêmes produits terminaux, en passant par la formation d'intermédiaires métaboliques qui ne sont pas nécessairement semblables. Ceci est compatible aussi avec la théorie d'une voie métabolique SATURABLE à hauts niveaux. Les métabolites apparaissent d'abord comme des conjugués de la cystéine, indiquant que le CV. ou ses métabolites sont déttoxifiés d'abord par liaison covalente avec le glutathion hépatique ; une fois, les groupes sulfhydriles non protéiques saturés, le CV. ou ses métabolites restent libres et peuvent réagir avec des macromolécules

intracellulaires : D.N.A, R.N.A, protéines, lipides (WATANABE et coll., 1976).

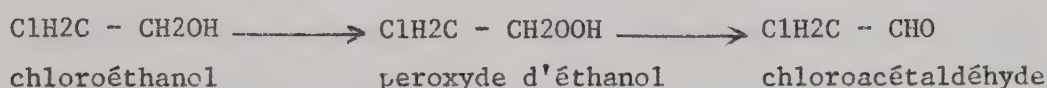
- D'après HEFNER et coll. (1975), le métabolisme pourrait alors se faire par des voies différentes en fonction de la dose d'exposition. Pour des concentrations de CV. de moins de 100 ppm, il s'effectuerait par la voie de l'alcool déshydrogénase, ce que tend à confirmer l'action inhibitrice sur le métabolisme de l'administration de pyrazole et d'éthanol chez les rats. Le CV. serait oxydé en 2-chloroéthanol, puis en chloroacétaldéhyde et en acide monochloracétique, mais la chloroacétaldéhyde est rapidement conjuguée avec le sulfhydryle du glutathion et de la cystéine.



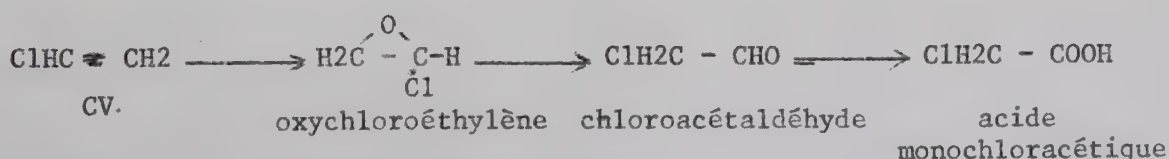
Cette conjugaison rapide pourrait expliquer la difficulté à retrouver de l'acide monochloracétique urinaire, dans notre étude, chez des travailleurs exposés à des concentrations vraisemblablement inférieures à celles qu'ont connues quelques années plus tôt les travailleurs examinés par GRIGORESCU et TCBA (1966).

Pour des concentrations de plus de 200 ppm, la voie de métabolisme rapide par l'alcooldeshydrogénase semble SATURÉE, peut-être parce que les groupes sulfhydryles libres, qui assurent la détoxication initiale, sont saturés. Deux voies, hypothétiques, de dégradation du chloroéthanol accumulé sont alors possibles pour HEFNER et coll. :

- la première conduisait, sous l'action d'une catalase, à la formation de peroxyde d'éthanol, puis de chloroacétaldéhyde :



- la seconde se ferait par une époxydation directe mettant en jeu des oxydases microsomales, comme le suggère la réduction du métabolisme par l'administration aux rats exposés à des concentrations de 1 000 ppm de CV, de "S.K.F 525 A" qui est un inhibiteur de ces oxydases ; la séquence métabolique se ferait alors par l'oxychloroéthylène, la chloroacétaldéhyde et l'acide monochloracétique :



- L'étude de la fixation et du métabolisme du CV. par perfusion de foie de rat isolé a permis à RADWAN et HENSCHLER (1975) de constater que 15 % des 2000 ppm de CV. solubilisés dans une suspension d'érythrocytes sont retenus dans le foie mais que de faibles quantités seulement d'acide monochloracétique sont détectées comme métabolite ; il existe parallèlement une augmentation de la concentration de méthémoglobine dans le sang perfusé, ce qui indique la formation de peroxydes.

- D'autres données expérimentales sont en faveur de la voie métabolique passant par l'oxychloroéthylène sous l'action des oxydases microsomales, en particulier les études in vitro de BARTSCH, MALAVEILLE, MONTESANO et coll. (1975) au C.I.R.C. de Lyon. Ces auteurs ont testé les propriétés mutagènes du CV. et de ses métabolites possibles, en les faisant agir sur des souches de Salmonella Typhimurium en culture. Les taux de mutations spontanées ne sont pas modifiés par la seule introduction de CV. dans le milieu ; par contre, le nombre de mutations est nettement augmenté lorsque les bactéries sont mises en présence de CV. et de différentes fractions cellulaires : surnageant renforcé de foie de rats, de souris et d'homme, -le surnageant (qui contient des enzymes microsomales) étant "renforcé" par un système générateur de N.A.D.P.H. (N.A.D.P. + et glucose - 6- phosphate)-, et surnageant renforcé de foie de souris prétraitées au phenobarbital. L'adjonction d'alcool deshydrogénase et N.A.D. au système postmitochondrial du foie n'augmente pas le taux de mutagenicité. Parmi les métabolites éventuels du CV. qui sont testés, trois se révèlent mutagènes pour les bactéries ; ce sont par ordre croissant : le 2-chloroethanal, la 2-chloroacétaldéhyde, et surtout l'oxychloroéthylène qui possède une activité fortement alkylante, alors que l'acide monochloracétique se montre toxique, mais non mutagène. A la différence des fractions cellulaires de foies, les fractions de reins, de poumons de rats et de souris n'entraînent qu'un effet mutagène négligeable ou nul. Ces résultats indiquent que le foie est le siège d'une transformation du CV. en métabolites mutagènes in vitro ; l'alcool deshydrogénase ne paraît pas participer à une telle transformation métabolique en agents mutagènes.

Cet effet mutagène est retrouvé par GREIM et coll. (1975) sur des cultures d'Escherichia Coli mises en incubation avec du CV., des protéines microsomales isolées de foie de souris prétraitées au phénobarbital, et d'un système générateur de N.A.D.P.H. Pour ELMORE et col. (1976), plusieurs métabolites possibles du CV. présentent une activité mutagène sur des souches de Bacillus Subtilis et de Salmonella Typhimurium ; il s'agit de : oxychloroéthylène, chloroacétaldéhyde, hydrate de chloroacétaldéhyde monomère,

hydrate de chloroacétaldéhyde dimère, hydrate de chloroacétaldéhyde trimère, et épichlorhydrine.

- L'implication du système des oxydases microsomales à fonction mixte (M.F.O.S.), complexe enzymatique intracellulaire localisé dans les membranes du reticulum endoplasmique, est encore suggéré par le fait que la mutagénicité du C.V. (BARTSCH et coll. 1975) et sa toxicité hépatique (JAEGER et coll., 1974 ; REYNOLDS et coll., 1975) sont accrues par un prétraitement des animaux avec du phénobarbital. En effet, l'administration à des rats de phénobarbital, d'Aroclor 1254 ou de prégnémolone 14-carbonitrile active certains composants du M.F.O.S. : elle augmente de deux à trois fois le contenu en cytochrome P 450 microsomal et en N.A.D.P.H.-cytochrome-C- réductase, tandis qu'elle diminue la N.A.D.H.-cytochrome-C-réductase ; elle diminue aussi la glucose-6-phosphatase, enzyme localisé dans le réticulum endoplasmique, mais non associé au M.F.O.S. Or, l'importance des lésions hépatocytaires, qui se traduisent chez les rats après 6 heures d'exposition à 50 000 ppm de CV. par une nécrose ou une vasculisation cellulaire du parenchyme centrolobulaire, correspondant en microscopie électronique à une dilatation extrême du reticulum endoplasmique granuleux et à une coalescence du reticulum endoplasmique lisse, qui présente des enchevêtrements tubulaires avec foyers d'opacité électronique, est directement proportionnelle à l'augmentation du contenu en cytochrome P450, et à sa réduction par le N.A.D.P.H. (REYNOLDS et coll., 1975). La transformation du CV. en intermédiaires actifs par une voie métabolique impliquant le système des oxydases microsomales pourrait donc être à l'origine de sa mutagénicité comme de sa toxicité.

-Le rôle des microsomes hépatiques dans le métabolisme est confirmé par les études de BOLT et coll. (1975). En faisant incuber du CV. marqué au carbone 14 avec des microsomes de foie de rats, et obligatoirement en présence d'un système générateur de N.A.D.P.H., ces auteurs observent que, par milligramme de protéine microsomale, 10 nanomoles de CV. sont transformées en 7,4 nanomoles de métabolites multipolaires en 90 minutes d'incubation, et qu'une partie des métabolites forme des liaisons covalentes non seulement avec des protéines microsomales (0,14 nanomoles par mg de protéine), mais aussi avec de l'acide ribonucléique, lorsque ces composés macromoléculaires sont ajoutés aux milieux d'incubation. Des résultats identiques sont obtenus avec des microsomes de foie humain, et sont en faveur d'un métabolisme hépatique du CV. en intermédiaires alkylants, qui seraient capables de modifier chimiquement les macromolécules cellulaires par liaisons covalentes.

Ces résultats sont précisés ensuite par les nouveaux travaux de KAPPUS et coll. (1975 et 1976), qui confirment la nécessité de NADPH pour que se produise une liaison covalente des métabolites du CV. avec les protéines

microsomales de foie de rats, avec de l'acide ribonucléique, de la serumalbumine (sous l'action d'un système xanthine-oxydase-hypoxanthine), et des protéines comportant des groupes sulfhydriles, alors qu'il ne se produit pas de liaison en l'absence de cystine. L'addition de glutathion et de fractions cytoplasmiques aux incubations microsomales avec du NADPH conduit à augmenter la fixation microsomale du CV. et à diminuer l'alkylation des protéines par les métabolites du CV ; ces liaisons protéiques sont aussi très réduites par l'addition d'un inhibiteur du système M.F.D.S-cytochrome P 450.

- Le CV pourrait donc être oxydé par le système des oxydases microsomales à fonction mixte en oxychloroéthylène qui, en solution aqueuse, se transforme spontanément en chloroacétaldéhyde. Ce dernier composé subirait des réactions avec les groupes sulfhydriles de la cystéine ou du glutathion :



ce qui expliquerait la présence de S- (2 carboxyméthyl) cystéine urinaire retrouvée par HEFNER et coll. (1975). Mais si les groupes sulfhydriles sont insuffisants, ou déjà saturés par des dégradations métaboliques excessives, des intermédiaires époxydés et électrophiles pourraient s'accumuler et s'attaquer aux sites nucléophiles vitaux de la cellule : protéines et acides nucléiques. Ces possibilités métaboliques permettent alors d'envisager des hypothèses pathogéniques sur les effets mutagènes et cancérigènes du CV.

2 Pathogénie

Malgré les nombreuses recherches expérimentales réalisées ces dernières années, la physiopathologie des différentes lésions observées chez les travailleurs exposés au CV, reste encore obscure . S'il paraît exister des caractères anatomiques communs consistant en une fibrose collagène et des altérations vasculaires, il reste à établir quels sont les mécanismes pathogéniques responsables d'atteintes aussi variées que les acrosyndromes, les fibroses pulmonaires, les fibroses hépatiques et les angiosarcomes.

- En ce qui concerne les ACROSYNDROMES, les arguments cliniques, les examens complémentaires et les aspects histologiques montrent la prépondérance des troubles vasculaires distaux et leur précession habituelle sur les altérations cutanées et osseuses. Ils ont été considérés comme résultant de trois facteurs associés : une idiosyncrasie personnelle, une agression chimique

et une agression physique (WILSON et coll., 1967). L'hypothèse des microtraumatismes, qui pourraient être à l'origine des phénomènes de Raynaud comme chez les travailleurs utilisant des outils vibrants, a d'abord été retenue parce que les premiers cas observés concernaient en majorité des décroûteurs. Mais si le raclage manuel des parois des autoclaves à l'aide d'une spatule risque peut-être de jouer un rôle aggravant, ce facteur mécanique n'est sûrement pas le seul en cause puisque des lésions ont également été observées au niveau des orteils ou du visage, ou encore chez des travailleurs qui n'ont jamais été décroûteurs, mais conducteurs (cas n° 3), employés à la synthèse du monomère, ou même laborantine (ANGHELESCU et coll., 1969).

Le siège des lésions sur des zones découvertes a fait rechercher un facteur toxique de contact. Les poudres de PCV ont été testées par intradermoréaction chez deux patients de CORDIER et coll. (1966), mais elles n'ont entraîné aucune réaction cutanée. En raison de l'existence sur les biopsies cutanées de leurs malades, de dépôts prenant les colorations de la mucine entre les fibres collagènes, MOULIN et coll. (1974) ont réalisé des injections intradermiques, dans la peau de cobayes vivants et de cadavres humains, avec plusieurs adjuvants de polymérisation ; ceux-ci n'ont provoqué que des réactions nécrotiques sans caractère spécifique, mais pas de dépôt de substance métachromatique, également observée par d'autres auteurs sur les biopsies cutanées de leurs malades, mais attribuées à des fibres élastiques rompues.

Les acrosyndromes apparaissent consécutifs à une intoxication chronique par le CV, qui est l'agent d'exposition commun à tous les cas. L'existence de lésions des pieds n'est pas en faveur d'une action toxique directe par contact ; étant donné le caractère très volatil du CV, il s'agit plus vraisemblablement d'une intoxication par voie respiratoire, qui sur un mode aigu, peut déterminer des effets narcotiques par action sur le système nerveux central, et sur un mode chronique, agit en premier lieu sur le système vasculaire. L'hypertonie et l'épaississement de la paroi des artérioles et des capillaires distaux peuvent être à l'origine d'une nécrose ischémique de l'extrémité des phalangettes, responsable de l'aspect radiologique de l'AOL. Expérimentalement, BASALAEV et coll. (1972) observent une ostéoporose et une résorption osseuse chez des rats et des lapins exposés à des concentrations de CV de 11,7 à 15,6 ppm. Comme MALTONI et coll. (1974, 1975), VIOLA (1970) ne retrouve pas de lésion osseuse radiologique ; histologiquement, VIOLA note seulement des manifestations de métaplasie chondroïde dans les petits os des pattes de rats Wistar exposés pendant 1 an, 4 heures par jour et 5 jours par semaine à 30 000 ppm de CV ; par contre, il confirme le tropisme vasculaire du CV, il observe en effet, au niveau des petits vaisseaux artériels, une fibrose endothéliale, une homogénéisation des parois et une

prolifération endothéliale, obstruant parfois la lumière, comme sur certaines biopsies cutanées effectuées chez les travailleurs exposés au CV. ; les lésions cutanées : hyperkératose, oedème de la région superficielle du derme, désorganisation des faisceaux collagènes, diminution et fragmentation des fibres élastiques sont également comparables à celles observées chez l'homme.

Sur les biopsies cutanées pratiquées dans les cas d'acrosyndromes, les altérations vasculaires sont toujours associées à des remaniements du derme. Le tissu conjonctif comporte une raréfaction et une fragmentation des fibres élastiques, alors que le ~~tissu conjonctif~~ ^{tissu conjonctif} est extrêmement développé. L'excès de synthèse de collagène jeune a été confirmé, comme dans le sclérodermie, par une étude de JAYSON et coll. (1976) qui ont mis en culture la biopsie d'un travailleur atteint d'AOL, analysé les liaisons entre les fibres collagènes, et mesuré l'incorporation de proline marquée. Il est possible que des fibroblastes induisent une fibrose à la fois dans le tissu conjonctif dermique et dans les parois vasculaires, mais les mécanismes pathogéniques restent encore hypothétiques.

Les premiers cas d'AOL ont orienté les recherches vers une maladie de système, mais la négativité des facteurs immunologiques n'a pas permis d'établir de relation avec d'autres maladies à composante vasculaire, cutanée ou osseuse périphérique comme la sclérodermie ou la polyarthrite rhumatoïde. Les études récentes de WARD (1976) sont toutefois en faveur d'une pathogénie de type immunitaire, son enquête immunologique et immunochimique réalisée chez 58 travailleurs d'une même usine a révélé l'existence d'anomalies immunologiques chez 21 d'entre eux ; elles témoignent d'un processus pathologique actif même chez des sujets qui ne présentent aucun signe clinique, mais elles sont plus fréquentes et plus sévères chez des sujets cliniquement très affectés (9 cas sur 10). Elles consistent en une hyperimmunoglobulinémie, une cryoglobulinémie, une cryofibrinogénémie et, in vivo, une activation du complément avec conversion de C4 et C3. La population des lymphocytes T est réduite, celle des lymphocytes B augmentée ; le nombre de lymphocytes totaux est habituellement normal ou légèrement élevé, et chez quelques patients, il existe des anticorps antitissus, non spécifiques d'un organe, dont le titre est bas ; mais les facteurs rhumatoïdes sont aussi régulièrement négatifs dans cette étude. L'examen en immunofluorescence du matériel biopsique de peau (8 patients), de muscle (1 patient) et de poumon (1 patient) a objectivé la présence de COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS, avec des dépôts sur l'ENDOTHELIUM VASCULAIRE. et occlusion des petits vaisseaux ; dans les vaisseaux qui présentent une prolifération sous-
et une occlusion de la lumière, se trouvent des immunoglobulines, du complément et du fibrinogène dans les régions sous-intimales de la paroi.

Ce processus pathologique pourrait résulter de l'incorporation d'un radical issu du CV. ou d'un de ses métabolites, dans la synthèse des protéines. Il se formerait alors une protéine de structure anormale, capable de réagir comme un matériel antigéniquement étranger et d'induire une réponse immunologique avec prolifération de lymphocytes B et hyperimmunoglobulinémie; le complexe immun, formé par interaction des antigènes et des anticorps serait cryoprécipitable et pourrait activer le complément. Le cryoprécipitat et les réactions secondaires à l'activation du complément produiraient une occlusion vasculaire et une conversion fibrinogène-fibrine, puis une polymérisation.

- Cette théorie immunitaire est compatible avec la conception d'une agression chimique, avec comme agent responsable, le CV. ou un de ses métabolites, et avec la notion d'une idiosyncrasie, la faible incidence des désordres observés s'expliquant par une réaction individuelle à cette agression, qui doit dépendre de l'équipement enzymatique cellulaire capable de métaboliser le CV, et de la réponse immunologique propre à chaque sujet. Cette théorie pourrait rendre compte aussi, au moins en partie, des lésions parenchymateuses dans le foie et les poumons, selon un processus similaire à celui qui a été signalé par LAKY et coll. (1971) dans les cirrhoses expérimentales provoquées par le tétrachlorure de carbone. Ces auteurs retrouvent, en effet, au cours de diverses hépatopathies expérimentales d'intenses réactions immunomorphologiques pulmonaires : épaississements cellulaires des parois alvéolaires, réactions macrophagiques alvéolaires, hypertrophie et hyperplasie des endothéliums, réactions prolifératives adventicielles, processus de fibrose systématisée, modifications histochimiques des parois des petits vaisseaux pulmonaires, exprimées par des épaississements avec tendance à l'homogénéisation des structures, des réactions PAS-positives et des fibroses. Ils observent également une régression des lésions pulmonaires en même temps que la diminution du processus cirrhogène hépatique, consécutive à la suspension de l'agent nocif, ou à certaines interventions thérapeutiques (splénectomies associées aux immunosuppresseurs). Pour ces auteurs des antigènes viendraient au contact d'éléments d'origine mésenchymateuse et détermineraient des réactions d'hypersensibilité retardée; ils stimuleraient les éléments du système réticuloendothélial (S.R.E) dans divers territoires, en provoquant des réactions prolifératives et des cytodifférenciations similaires, avec cependant certaines particularités locales.

De même, l'action du CV, ou de ses métabolites, semble bien s'exercer sur le S.R.E, comme le montrent les altérations histologiques observées au niveau du foie et de la rate. En microscopie optique, les lésions de fibrose perisinusoïdale s'associent à une dilatation des sinusoides hépatiques et à une hyperplasie de leurs cellules bordantes. Certaines d'entre elles correspondraient pour

ment un aspect irrité des hépatocytes, qui sont de taille variable et parfois binucléées, ainsi que des cellules bordantes des sinusoides, qui sont hypertrophiées et hyperplasiées..

La soustraction au risque est susceptible de permettre la disparition des lésions de ces 2 types cellulaires, alors que la fibrose paraît s'étendre, comme l'indique l'observation de BERK et coll. (1975). On peut considérer, par contre, que si l'exposition au risque se poursuit, ces lésions cellulaires en arrivent à un stade qui n'est plus réversible, et qui peut conduire à leur transformation maligne. Associée aux lésions de fibrose, à une ectasie sinusoidale, à une irritation des hépatocytes, cette prolifération des cellules reticuloendothéliales réalise d'ailleurs l'aspect initial des angiosarcomes observés chez l'homme. La responsabilité de la transformation de ces cellules est confirmée expérimentalement par la séquence des modifications histologiques locales dans la genèse des tumeurs vasculaires malignes, observée chez l'animal par MALTONI (1974) : hyperplasie endothéliale, angiome, atypies cellulaires associées à l'hyperplasie endothéliale et aux angiomes, puis angiosarcome. Une observation d'angiome capillaire et caverneux diffus du foie a été rapportée chez un travailleur de la polymérisation (usine B) par DOR et coll. (1975), mais en l'absence d'autopsie, il n'est pas possible de savoir si cet angiome a représenté un stade intermédiaire dans l'évolution angiosarcomateuse ; de plus, la responsabilité du CV dans la constitution d'angiomes aussi volumineux reste à être démontrée par d'autres observations. Mais sur des coupes de foies angiosarcomateux de travailleurs, THOMAS et coll. (1975), et DELORME et MAKK (1975) ont aussi pu observer différentes formes de passage des cellules sinusoidales, depuis des atypies légères jusqu'aux stades malins.

- Classiquement, l'angiosarcome du foie a été considéré comme issu de la prolifération des cellules de Küpffer, il a d'ailleurs été désigné sous les termes de sarcome des cellules de Küpffer ou de Küpfferome (BAKER et coll., 1956 ; KWITTKEN et TARTOW, 1966). Mais ces cellules ne correspondraient qu'à un stade fonctionnel des cellules endothéliales, bordant les sinusoides actuellement incriminées, et qui seraient capables de se différencier. Les mécanismes de transformation maligne de ces cellules, dont les modifications irritatives initiales paraissent réversibles, restent encore hypothétiques. Des métabolites du CV. pourraient cependant être à l'origine de l'induction tumorale. Comme l'a montré l'étude du métabolisme, le CV. peut être oxydé par les oxydases microsomiales des hépatocytes en composés électrophiles extrêmement réactifs. Le premier de ces métabolites pourrait être l'oxychloroéthylène qui se réarrange en 2-chloroacétaldéhyde, composé lui-même toxique et réactif. Ce dernier, comme d'autres intermédiaires électrophiles, pourrait se lier à des sites nucléophiles des protéines et des acides

POPPER et THOMAS (1975) à des lipocytes (cellules de ITO), qui sont considérés comme des formes de repos ou des précurseurs des fibroblastes ; sous l'effet de l'agent actif résultant de l'exposition au CV, ces cellules seraient activées en fibroblastes, responsables de la fibrose et de la capillarisation des sinusoides. Une activation identique des lipocytes pulmonaires pourrait se produire (POPPER et THOMAS, 1975), et entraîner une fibrose pulmonaire expliquant les troubles de la fonction respiratoire décrits par LANGE et coll. (1974).

Au niveau de la rate, l'hyperplasie des follicules lymphoïdes et des cellules bordant les sinusoides paraît être primitive. Comme l'arsenic, le CV, ou ses métabolites, doit agir à la fois sur les cellules hépatiques et sur les cellules spléniques, et l'état d'irritation de ces dernières peut être à l'origine de la splénomégalie. Celle-ci peut être responsable de certaines thrombopénies, mais il doit exister d'autres sites de fixation ou de destruction plaquettaire, car des thrombopénies sont observées en l'absence de splénomégalie (LANGE et coll., 1974 ; VELTMAN et coll., 1975). L'hypertension portale pourrait résulter d'une augmentation du flux sanguin dans la rate remaniée et volumineuse (hypertension portale d'amont), et d'une incapacité du foie à s'accomoder d'une augmentation du flux sanguin portal, en raison d'une compression fibreuse du système porte et du lit sinusoidal hépatique, réalisant un bloc partiel pré-sinusoidal et sinusoidal, aux quels s'ajoute encore la fibrose de la capsule de Glisson, épaisse et inextensible. La conception d'une hypertension portale due à une phlébosclérose primitive de la veine porte, comme il s'en observe en Inde, ou d'une sclérose hépatoportale décrite par MIKKELSEN et coll. (1965), ne peut être retenue dans le cas du CV, puisque seule l'observation de BONNETON et coll. (1977) fait état d'une sclérose de la veine porte elle-même.

Le CV ou ses métabolites entraînent une activation et une prolifération des cellules du S.R.E, et notamment des cellules de l'espace de DISSE, mais également une hyperplasie des hépatocytes. Cette dernière modification, qui est régulièrement associée aux précédentes, n'est cependant pas spécifique, il n'existe pas de lésion inflammatoire intralobulaire, et cette intégrité relative des hépatocytes explique l'absence de perturbation marquée des tests hépatiques, et leur insuffisance à révéler les lésions de fibrose.

La fibrose péricapillaire et portale est généralement retrouvée dans les foies angiosarcomateux (THOMAS et coll., 1975), ceci ne signifie pas que tous les cas de fibrose hépatique précèdent obligatoirement des angiosarcomes, et la relation entre fibrose et angiosarcome demande encore d'autres études. Toutefois, un facteur commun entre le stade de fibrose et l'angiosarcome est suggéré par la prolifération focale des cellules bordantes des sinusoides. Dans les cas où existe une fibrose capsulaire, portale et péricapillaire, se retrouvent égale-

nucléiques. La formation de métabolites du CV. capables de se lier avec des protéines microsomales, des protéines à radical sulfhydryle et surtout aux acides ribonucléiques, a été démontrée expérimentalement par BOLT et coll. (1975), ce qui confirme la dégradation métabolique hépatique du CV. en intermédiaires alkylants qui peuvent modifier les macromolécules cellulaires par liaison covalente. Ceux-ci pourraient agir avec l'adénosine et la citidine, et modifier les bases puriques et pyrimidiques des acides nucléiques. L'altération des bases de l'ADN peut expliquer l'activité de la 2-chloroacétaldéhyde, comme agent mutagène pour les *Salmonella Typhimurium* (BARTSCH et coll., 1975) ; elle peut être à l'origine aussi des aberrations chromosomiques relevées sur les lymphocytes de travailleurs exposés au CV. (FUNES-CRAVIOTO et coll., 1975 ; PURCHASE et coll. , 1975).

Les liaisons des métabolites intermédiaires avec l'ADN peuvent rendre compte de la potentialité mutagène, et/ou cancérogène du CV, mais certains mécanismes restent obscurs. Si le métabolisme du CV. s'effectue au niveau des microsomes des hépatocytes, pourquoi le système reticuloendothélial se montre-t-il la cible de ces composés , et pourquoi cette activation métabolique n'induirait-elle pas des tumeurs hépatocytaires ? Les hépatocytes ont en effet, un aspect irrité, comme les cellules bordantes des sinusoides, tant dans les cas de fibrose perisinusoïdale et portale, que dans les stades de début de l'angiosarcome. Il n'est pas impossible alors que les lésions des hépatocytes deviennent irréversibles, comme celles des cellules endothéliales, et entraînent des hépatomes malins ; ces tumeurs ont d'ailleurs été observées chez des travailleurs exposés au CV. et une observation en a été rapportée par GOKEL et coll. (1976), mais il est plus difficile de savoir si leur incidence est accrue, en raison de leur caractère plus banal que l'angiosarcome.

Il reste aux études épidémiologiques à rechercher si leur fréquence est plus élevée dans les populations exposées que dans des populations témoins, et aux études expérimentales à expliquer le mode d'action du CV, ou de ses métabolites. sur le système et à découvrir les différentes voies métaboliques possibles pour savoir, notamment, si d'autres sites que les hépatocytes ne sont pas également le siège d'une activation métabolique et de réactions irritatives.

Il serait particulièrement intéressant de confirmer qu'il peut bien exister d'une part une voie métabolique de suppléance transformant, sous l'action des oxydases microsomales, le CV. en métabolites réactifs et cancérogènes, et ceci en cas de fortes expositions seulement, parce que les moyens de détoxification cellulaire seraient saturés. et d'autre part une voie métabolique

primaire, activée par l'alcooldeshydrogénase, n'entraînant pas de métabolite cancérogène, ou conduisant du moins à leur élimination par sulfoconjugaison, ceci en cas de faibles expositions au CV. La confirmation de cette dernière possibilité permettrait d'espérer que l'abaissement des concentrations de CV. dans les ambiances de travail limitera les risques cancérogènes chez les travailleurs.

CHAPITRE VII

PREVENTION - REPARATION

VII - PREVENTION et REPARATION

Les améliorations techniques suscitées par des motifs de rentabilité industrielle autant que par la connaissance de l'acroostéolyse, qui paraissait peu inquiétante du fait de sa rareté et de son apparente bénignité, n'ont conduit qu'à un abaissement modéré des niveaux de concentration de C.V. dans l'atmosphère des ateliers jusqu'au début de 1974. Or la découverte à cette époque des angiosarcomes chez les travailleurs a fait planer une lourde menace pour l'avenir de ce secteur chimique ; il n'était plus possible de laisser exposer des travailleurs à des ambiances de travail où les concentrations de C.V. (150 p.p.m. encore) étaient supérieures à celles qui se sont montrées cancérogènes chez l'animal (50 p.p.m. pour MALTONI et LEFEMINE, en 1974). Dès lors, il devenait indispensable et urgent de prendre des mesures techniques très strictes pour protéger la santé des travailleurs, et d'établir une surveillance et une prévention médicale rigoureuse.

1. PREVENTION

1.1. Etudes des moyens à mettre en oeuvre.

Devant l'acuité du problème s'est manifestée une mobilisation générale de tous ceux que préoccupait cette situation : industriels, techniciens, organismes publics de la santé et du travail, organisations syndicales, organisations médicales (I.A.R.C., N.I.O.S.H.), toxicologues et médecins. Une collaboration internationale s'est établie, même entre industriels, faisant passer en arrière plan les préoccupations habituelles de secrets de fabrication.

Tandis que des études expérimentales ont été poursuivies ou initiées dans différents pays, des réunions d'études ont eu lieu quelques mois à peine après la publication aux U.S.A. des trois premiers cas d'angiosarcome, en janvier 1974, par la Société GOODRICH, afin de confronter au plus tôt les résultats des recherches expérimentales et des études faites sur les populations exposées, en vue d'établir des programmes de surveillance et de protection des travailleurs.

Une réunion internationale s'est tenue les 10 et 11 mai 1974 à l'Académie des Sciences de New-York, regroupant des techniciens et surtout des médecins, des toxicologues et des cancérologues de différents pays.

Le I.A.R.C. a également organisé une réunion de travail les 24 et 25 juin 1974 à Lyon, et renouvelé chaque année depuis, une séance d'études visant à faire une mise au point des connaissances acquises sur ces problèmes. Il collige aussi les cas d'angiosarcomes hépatiques découverts dans le monde entier, et a proposé un protocole de recherches épidémiologiques très rigoureux afin de préciser le rôle du C.V. sur la morbidité et la mortalité observées dans les populations exposées. Au I.A.R.C. ont également été menées des expérimentations sur le rôle mutagène du C.V. sur des *Salmonellas Typhimurium*, sous la conduite de BARTSCH, MALAVEILLE, MONTESANO et coll.(1975).

Aux U.S.A., le N.I.O.S.H. (National Institute of Occupational Safety and Health) a établi dès le premier trimestre 1974 un registre de surveillance nationale des cas d'angiosarcomes du foie en vue d'études épidémiologiques, et par l'intermédiaire de HEATH et KEY (1974), il a lancé un appel aux médecins américains pour qu'ils lui fassent connaître tous les cas d'angiosarcome qu'ils auraient pu rencontrer.

En Europe de l'Ouest, le C.E.F.I.C. (Conseil Européen de la Fédération des Industries Chimiques) a constitué un comité du C.V., qui comprend trois sous-comités représentant chacun une discipline différente : "analyse", technique et médicale. Le sous-comité "analyse" est chargé de développer des méthodes d'analyses capables de donner la meilleure appréciation des teneurs en C.V. des polymères et des ambiances de travail. Le sous-comité technique s'attache à apporter des modifications techniques qui permettent de réduire au maximum la présence de C.V. dans les polymères et les atmosphères des ateliers. Le sous-comité médical s'occupe en particulier des problèmes posés par la surveillance médicale des travailleurs exposés, en cherchant à utiliser les nouvelles connaissances acquises en la matière ; dans ce but, il collecte les données médicales mondiales qui puissent préciser l'étendue des risques inhérents au C.V., il confronte les observations relevées dans les différents pays européens ; il a aussi proposé un protocole d'études épidémiologiques. Dans chacun des sous-comités, participe un représentant de chaque pays. Le sous-comité médical se réunit environ deux fois par an depuis sa première réunion, le 12 décembre 1974 à Milan. De multiples informations sont ainsi mises en commun, puis retransmises au niveau national.

En France, des comités nationaux identiques ont été créés, composés dans chaque discipline d'un représentant des différentes usines traitant le C.V., parmi lesquels est désigné le représentant au C.E.F.I.C.. Les médecins du travail se sont réunis dès juillet 1974 à Lyon, et comme

les techniciens, ils renouvellent régulièrement des séances de travail qui leur permettent d'échanger leurs informations et leurs expériences personnelles et d'acquérir des éléments nouveaux pour assurer une meilleure protection de la santé des travailleurs.

Grâce à cette extraordinaire collaboration, grâce aussi aux initiatives individuelles des techniciens et des médecins qui sont souvent confrontés à des situations particulières, spécifiques aux usines dont ils sont responsables, d'efficaces mesures de prévention ont été prises.

1.2. Les mesures de prévention.

Elles consistent avant tout à améliorer les techniques d'utilisation du C.V. pour tendre à l'éliminer de l'atmosphère des ateliers, ce qui implique parallèlement une surveillance rigoureuse des ambiances de travail. Elles comportent aussi la protection de chaque travailleur, quelles que soient les situations auxquelles le confronte son poste de travail. Elles supposent enfin pour être efficaces une information de tout le personnel qui doit être conscient des risques pour admettre, appliquer et améliorer encore les moyens de prévention mis en oeuvre.

1.2.1. Mesures de prévention technique collective.

1.2.1.1. Réalisations pratiques

La nécessité absolue d'assurer une prévention collective par l'abaissement des niveaux d'exposition au C.V. a donné lieu à de multiples transformations matérielles et techniques destinées à limiter ou supprimer les causes de fuites du C.V.. Comme nous l'avons vu en étudiant les causes de l'exposition professionnelle, les principales améliorations ont consisté :

- 1) en l'adoption et le renouvellement plus fréquent de matériel plus efficace (vannes, joints, filtres et surtout autoclaves de grande taille),
- 2) en la réalisation de dégazages plus poussés des poudres et des réacteurs, d'aspirations au niveau des sources de C.V., de ventilation des locaux,
- 3) en l'automatisation de certaines opérations, avec notamment la filtration automatique des polymères et surtout le nettoyage des autoclaves à l'eau sous pression, qui a considérablement réduit la pollution des ateliers et l'exposition des travailleurs affectés au nettoyage.

Grâce à la volonté de changement des fabricants, aux efforts

répétés des techniciens et des ouvriers pour apporter de nouveaux aménagements et pour détecter avec assiduité les moindres fuites à supprimer, les résultats ont été rapidement spectaculaires. Lorsqu'en mai 1974, le département du travail de l'administration américaine pour la santé et la sécurité professionnelle (O.S.H.A.) a proposé une norme d'exposition à un niveau non détectable de C.V. (avec une méthode sensible à 1 p.p.m.), les techniciens se sont inquiétés et les porte-paroles des fabricants ont déclaré que ce niveau était impossible à atteindre, même au bout de plusieurs années. Malgré des premiers résultats appréciables, début 1975, les techniciens français n'étaient pas très optimistes pour le seuil de 25 p.p.m. qu'ils s'étaient fixés pour la fin de l'année. Pourtant un an plus tard, le seuil de 5 p.p.m. a été franchi, et compte-tenu des différences entre les usines et les ateliers, les niveaux de concentrations moyennes, début 1977, sont régulièrement situés entre 1 et 5 p.p.m., et ceci même dans des ateliers anciens ; toutefois, il apparaît encore occasionnellement des pics à plus de 100 p.p.m. dus à des fuites inopinées. Ces incidents imposent une surveillance continue de l'ambiance des ateliers, car face au risque cancérogène, il n'est permis de laisser aucun poste de travail au hasard, c'est pourquoi, des normes très strictes ont déjà été établies dans différents pays pour régler les niveaux d'exposition.

1.2.1.2. Surveillance des ambiances de travail

1.2.1.2.1. Recommandations et réglementations concernant l'exposition professionnelle.

Le problème qui se pose en présence d'une substance cancérogène est de savoir s'il existe un niveau d'exposition précis à partir duquel peut apparaître un risque, et s'il existe effectivement un niveau d'exposition présentant toutes les garanties de sécurité.

L'établissement de limites d'exposition admissibles peut se faire par rapport aux concentrations qui apparaissent dénuées d'effets sur les animaux de laboratoire, en prenant pour l'homme un coefficient de sécurité suffisamment élevé. Si MALTONI et LEFEMINE (1974) ont pu mettre en évidence expérimentalement un effet dépendant de la dose, l'apparition de cancers chez l'animal pour des concentrations de 50 p.p.m. exige que les teneurs en C.V. dans l'atmosphère de travail soient nettement inférieures pour espérer minimiser les risques professionnels, c'est pourquoi des mesures draconiennes ont

déjà été prises par certains pays.

Les U.S.A. se sont montrés d'emblée très sévères dans leur réglementation. La Food and Drug Administration et l'Environmental Protection Agency ont ordonné le retrait immédiat de tous les produits cosmétiques et insecticides contenant du C.V. comme gaz propulseur. Pour les industries qui fabriquent, stockent, emballent ou traitent le C.V. et le P.C.V., les limites d'exposition admissibles ont été abaissées en plusieurs fois. Déjà en 1973, les M.A.C. (concentrations maximales admissibles) avaient été ramenées de 500 à 100 p.p.m. Le 5 avril 1974, l'O.S.H.A., sur les conseils des experts du N.I.O.S.H., a fixé provisoirement une valeur "plafond" de 50 p.p.m., au-delà de laquelle devaient être utilisés des appareils respiratoires, et préconisé une surveillance continue des ambiances de travail pour abaisser au maximum les concentrations ("U.S. Federal Register", 5 avril 1974, 39, 12.342). Six mois plus tard, l'O.S.H.A. publiait un nouveau texte législatif dans "U.S. Federal Register" du 4 octobre 1974 (vol. 34, n° 194, 35890-35898) imposant des normes beaucoup plus sévères à compter du 1er janvier 1975. Aucun travailleur ne doit être exposé à des concentrations moyennes de C.V., calculées sur une période de huit heures de travail, supérieures à 1 p.p.m.; pour les valeurs "plafond", les concentrations ne doivent pas dépasser 5 p.p.m. de moyenne sur une période ne dépassant pas 15 minutes. Au-delà de ces concentrations, les travailleurs doivent être équipés d'appareils respiratoires dont le type requis dépend des concentrations atmosphériques. Une tolérance a cependant été admise jusqu'au 31 décembre 1975, le port d'appareils respiratoires n'étant exigé jusqu'à cette date que pour des concentrations de plus de 25 p.p.m.. Ce texte stipule aussi qu'aucun travailleur ne doit être exposé à un contact direct avec du C.V. à l'état liquide, que doivent être faites une surveillance et une mesure de l'exposition de chaque travailleur, que doivent être établies des zones réglementées dont l'accès est limité aux seules personnes autorisées et qui doivent être signalées par des panneaux mentionnant la présence d'un "agent suspect de provoquer le cancer". Il précise encore que les travailleurs doivent être informés des risques inhérents à leur travail, et notamment des types d'opérations exposant le plus à des concentrations élevées, des buts et des moyens mis en oeuvre pour la prévention et pour la surveillance médicale, ainsi que de leurs résultats. Parmi les nombreuses autres directives qu'il comporte figure également un protocole de surveillance médicale.

La Suède a adopté d'emblée la même réglementation que les U.S.A.. La législation est plus nuancée dans d'autres pays pour laisser aux techniciens le temps d'apporter les améliorations techniques nécessaires.

Ainsi en Allemagne Fédérale, une concentration maximale moyenne, sur un an, de 20 p.p.m. et une valeur "plafond" de 60 p.p.m., en moyenne sur une heure, a été tolérée jusqu'en juillet 1976 ; depuis août 1976, la concentration moyenne (T W S) sur un an ne doit pas dépasser 10 p.p.m. dans les ateliers de polymérisation anciens, et 5 p.p.m. dans les nouveaux, avec des valeurs "plafond" moyennes pour une durée d'exposition de une heure ne dépassant pas 30 et 15 p.p.m. respectivement.

En France, aucune législation ne fixe encore de valeur M.A.C., mais TRUHAUT et BERROD en 1975, ont proposé à titre temporaire, pour une durée de deux ans à compter du 1er janvier 1976, les limites admissibles suivantes :

- Valeur moyenne intégrée par rapport au temps (8 heures par jour, 5 jours par semaine) = 5 p.p.m.
- Valeur plafond pour une durée d'exposition ne dépassant pas 15 minutes = 15 p.p.m.

Et ils recommandent simultanément que soient prises des mesures sévères de protection individuelle. Mais il est impératif que les niveaux d'exposition soient abaissés progressivement au-dessous du seuil de 1 p.p.m.

Il reste encore à s'assurer que les limites admissibles sont bien respectées et que l'exposition professionnelle est bien réduite dans toutes les circonstances de travail et pour chaque travailleur. Ceci suppose une surveillance très stricte des différents points des ateliers, en toute circonstance, et avec des moyens d'analyse très sûrs.

1.2.1.2.2. Les moyens de surveillance des ambiances de travail.

Pour être efficace, la surveillance doit reposer sur des contrôles continus de l'atmosphère des ateliers et sur des méthodes d'analyses très précises puisqu'il convient de chiffrer des concentrations de moins de 1 p.p.m., selon les normes américaines.

Les explosimètres utilisés dans certains ateliers étaient d'une sensibilité bien trop grossière, puisqu'ils étaient destinés seulement à détecter des concentrations faisant craindre une explosion.

Les premiers tubes colorimétriques, de type Draeger, n'étaient sensibles qu'à des concentrations de 100 p.p.m. de C.V. ; même après abaissement de leur sensibilité théorique à près de 1 p.p.m. en 1975, ils gardent actuellement peu d'intérêt pour une surveillance régulière, ils imposent encore des manipulations trop importantes (100 coups de pompe pour une sensibilité de l'ordre de 1 p.p.m.), pour finalement ne donner qu'une indication ponctuelle.

Quant aux prélèvements réalisés depuis quelques années en ampoules de verre, et analysés ensuite par chromatographie en phase gazeuse en laboratoire, ils sont plus précis, mais ne permettent que des analyses ponctuelles. Or ces techniques ponctuelles se prêtent mal à des analyses suffisamment nombreuses pour donner une appréciation statistique satisfaisante des teneurs permanentes en C.V. dans les ateliers, les techniciens ont alors fait appel à des méthodes plus précises.

La spectrométrie infrarouge a été utilisée temporairement dans une usine française. L'appareil (MIRAN) n'est pas antidéflagrant et doit être situé dans un local non exposé au C.V., il permet toutefois, grâce à des sondes placées à distance, de surveiller n'importe quelle zone de l'atelier en continu, et d'en faire un enregistrement graphique. Mais il a été abandonné en raison des exigences actuelles car il manque de sensibilité (5 p.p.m.), et surtout les résultats ne sont pas spécifiques du C.V. ; ils peuvent être influencés par des fumées, du gaz carbonique, divers hydrocarbures, notamment des solvants susceptibles d'être utilisés dans l'atelier.

C'est la chromatographie en phase gazeuse qui a été choisie pour sa fiabilité. L'appareil CARLO ERBA a généralement été adopté par les usines françaises depuis 1975, il offre l'intérêt de la sélectivité et d'une très bonne sensibilité au C.V. (0,2 p.p.m.). Assez volumineux, il doit être installé en poste fixe, habituellement en salle de contrôle pressurisée, où peuvent être surveillés les enregistrements graphiques. Une pompe de prélèvement, par l'intermédiaire de longs tuyaux, envoie des échantillons de gaz dans l'appareil. Il comporte 10 sondes de prélèvement qui permettent de surveiller 10 points choisis dans l'atelier. Une analyse est réalisée et enregistrée toutes les deux minutes, de sorte que chaque sonde renseigne toutes les vingt minutes sur la concentration en C.V. à l'emplacement choisi. Les sondes sont généralement placées dans les zones les plus fréquentées de l'atelier, notamment dans les allées, et à hauteur des voies respiratoires, mais une sonde peut être mise aussi en sentinelle à proximité de certaines installations

suspectées de fuites, et qui doivent être particulièrement contrôlées. Même si chaque secteur n'est pas analysé de façon strictement continue, l'appareil réalise 720 enregistrements par jour au sein de l'atelier, les données sont ensuite dépouillées par ordinateur, et permettent d'apprécier très valablement les concentrations moyennes à différents points de l'atelier et à certains postes de travail, à partir desquelles peut-être estimée l'exposition professionnelle. Cette technique réalise donc une véritable surveillance monitoring des ambiances de travail. Les mesures sont habituellement contrôlées par des surveillants ; mais une alarme sonore ou lumineuse peut aussi être couplée à l'enregistreur, et réglée pour une concentration de C.V. choisie comme valeur critique (par exemple 15 p.p.m.). La détection d'une concentration élevée (plus de 5 p.p.m. à deux reprises sur une même sonde, ou plus de 15 p.p.m. d'emblée, selon les recommandations françaises actuelles) doit faire rechercher aussitôt la cause de cette élévation ; la sonde de prélèvement indique le secteur d'origine de la fuite, mais sa source exacte peut être recherchée aux moyens d'appareils détecteurs mobiles.

Un détecteur portatif, CENTURY, est le plus souvent utilisé. Il s'agit d'un appareil à IONISATION de FLAMME, qui n'est pas strictement antidéflagrant, mais dispose d'une sécurité intrinsèque anti-retour. Sa réponse n'est absolument pas spécifique au C.V. ; il est très sensible à la plupart des composés organiques ; mais il reste utile dans les ateliers de polymérisation où les fuites comportent essentiellement du C.V.. Il a même servi à faire des relevés systématiques en des points fixes avant l'apparition des enregistreurs sélectifs, mais actuellement, il sert à détecter les fuites : léger, peu encombrant et capable de donner une réponse pratiquement immédiate, il permet d'explorer rapidement plusieurs directions, pour situer précisément une fuite de C.V.

Le couplage de ces deux dernières méthodes conduit donc à déceler les sources de pollution de l'atelier, à entreprendre les améliorations qu'elles imposent, et à s'assurer que les niveaux de contamination en C.V. s'abaissent progressivement. Mais si la surveillance monitoring reflète assez bien la situation globale en ce qui concerne les concentrations de C.V. dans l'atelier, le fait que les sondes de prélèvement soient fixes ne permet pas de rendre compte très exactement de l'exposition à laquelle a été soumis chaque travailleur dans toutes les circonstances de son travail.

C'est pourquoi ont été proposées des méthodes de surveillance de l'EXPOSITION INDIVIDUELLE. Elles rendent compte de l'exposition au C.V. à laquelle est soumis un travailleur au cours de sa journée de travail, et dans les différentes opérations qu'il a effectuées, grâce à un détecteur portatif qui accompagne le travailleur dans tous ses déplacements. Un des moyens utilisés pour ce monitoring personnel est représenté par un appareil à micropompe qui, durant tout un poste de travail, absorbe l'air de l'atelier et fixe le C.V. sur des charbons actifs. L'analyse quantitative est ultérieurement réalisée par chromatographie en phase gazeuse. Bien que très séduisante sur le plan théorique, cette méthode n'est pas sans défaut. En premier lieu, certains appareils, comme le CASELLA, sont lourds et encombrants et, généralement portés à la taille, ils constituent une gêne supplémentaire pour le travailleur. Quant au débit de la pompe, il n'est pas toujours constant sur huit heures de travail. L'analyse des nombreux prélèvements nécessite aussi un laboratoire très bien équipé, mais de toute façon, les résultats qui indiquent la quantité de C.V., intégrée par rapport au temps de travail, à laquelle a été exposé le travailleur, non la quantité réellement absorbée, ne donnent que des renseignements rétrospectifs sur l'exposition.

D'autres détecteurs individuels plus simples, de type bandelette colorimétrique, dont la coloration traduirait l'exposition à une certaine quantité de C.V., et qui pourraient servir de dosimètres, sont actuellement à l'étude en Angleterre et à l'I.N.R.S. (Institut National de Recherche et de Sécurité). Ces méthodes permettent une évaluation rétrospective de l'exposition individuelle, mais elles ne dispensent pas de la surveillance continue de l'ambiance de l'atelier, qui permet, elle, de détecter rapidement des niveaux de CV. anormalement élevés, et de prendre aussitôt des mesures pour remédier à cette situation et pour assurer la protection des travailleurs.

1.2.2. MESURES DE PROTECTION INDIVIDUELLE

Les mesures d'hygiène habituelles en cas de pollution des ambiances de travail s'appliquent particulièrement dans le secteur du C.V. : interdiction de prendre ses repas dans l'atelier, lavage des mains fréquent, vestiaires non exposés aux vagues de pollution par le CV. et permettant de séparer les vêtements de travail.

Chaque ouvrier est aussi équipé de vêtements de travail, et de gants pour les manipulations.

Pour les problèmes plus spécifiques du travail à l'intérieur des autoclaves, les opérateurs sont munis dans certaines usines de harnais ou de ceinture de sécurité, de façon à pouvoir être évacués facilement hors de l'autoclave en cas de malaise ; ou encore des brancards ont été spécialement aménagés pour permettre leur évacuation à travers le trou d'homme étroit ; et afin d'éviter qu'un décroûteur ne reste "endormi au fond d'un autoclave", comme cela se voyait autrefois, les interventions dans l'autoclave doivent être effectuées maintenant par des équipes d'au moins deux travailleurs, l'un deux pouvant assurer la surveillance de l'autre à travers le tron d'homme, et pouvant donner l'alerte en cas d'incident.

Restent enfin les mesures primordiales de protection contre l'inhalation du C.V.. Malgré les résultats déjà considérables de la prévention collective, les niveaux d'exposition sont encore tels dans certaines circonstances de travail, qu'ils imposent pour la sécurité des travailleurs une protection respiratoire efficace. Entreprise dès 1975, et généralisée dans toutes les usines françaises en 1976, celle-ci est réalisée au moyen de masques à adduction d'air. Différents modèles de masques FERNEZ ont été proposés au choix des travailleurs, soit le demi-masque, soit le grand masque à visière, et ils sont attribués individuellement. L'air est prélevé soit à partir de bouteilles d'air comprimé transportables dans l'atelier, soit à partir de circuits fixes d'air prélevé à l'extérieur de l'atelier et comprimé sur place, ce qui a nécessité, à l'usage, certains aménagements : déplacement de la prise d'air à distance d'une source de C.V. qui polluait l'air apporté, et réchauffement de cet air ambiant en saison froide.

Le port du masque a généralement été bien accepté par les travailleurs ; il n'en demeure pas moins très contraignant et difficilement imposable durant huit heures. . . C'est pourquoi, les mesures temporaires ne sont pas aussi draconiennes que celles fixées par les américains : certaines usines ont actuellement adopté le port du masque lorsqu'un seul enregistrement, sur le détecteur fixe, dépasse 15 p.p.m., d'autres lorsque cette concentration est retrouvée sur deux enregistrements consécutifs. Il s'impose en tout cas pour les interventions qui risquent d'exposer l'opérateur à des dégagements de C.V. : recherche de fuites, opérations de vérification, de changement de filtres, de vannes, de joints, et notamment toutes interventions dans les autoclaves, surtout lorsqu'il s'agit encore d'assurer un décroûtage manuel, même écourté.

Pour que l'usage du masque reste limité, il est indispensable que les mesures techniques parviennent progressivement à abaisser les niveaux de pollution à moins de 1 p.p.m. de C.V. (en concentration moyenne intégrée par rapport au temps), afin de minimiser les risques cancérogènes chez les

travailleurs. Mais pour les cas d'alerte, il reste à définir un programme de protection de tous les travailleurs, précisant à partir d'un certain seuil de C.V., qui doit évacuer l'atelier, qui doit rester sur place pour surveiller les opérations en cours, qui doit remédier aux causes d'émanation de C.V., et quel type d'appareil respiratoire doit être utilisé en fonction des circonstances, un masque et des bouteilles autonomes pouvant permettre une meilleure liberté pour réaliser certaines opérations. Signalons qu'une étude a été menée début 1977 par l'Inspection du Travail dans chaque usine de polymérisation, en collaboration étroite avec les médecins du travail, pour examiner les conditions d'exposition des travailleurs, et apprécier l'efficacité et l'adaptation des moyens de prévention mis en oeuvre, notamment des appareils respiratoires, ceci en vue de l'élaboration éventuelle d'une réglementation spéciale visant à assurer la protection des travailleurs exposés au C.V.

1.2.3. LE ROLE DE L'INFORMATION

L'information sur les risques professionnels et l'intérêt de la prévention est une condition essentielle pour la réalisation d'une prévention efficace. Elle doit être effectuée à tous les niveaux : le personnel de direction, les ingénieurs, pour que soient acceptées et réalisées les mesures préventives nécessaires, les contremaîtres, pour que soient appliquées les consignes de sécurité, et les travailleurs, pour que ceux-ci conscients des risques et informés des buts de la prévention, en acceptent et en appliquent les moyens mis en oeuvre.

Ainsi l'exemple de la société GOODRICH, qui la première a donné l'information sur l'apparition de trois cas d'angiosarcomes chez ses employés, a été largement suivi, et a contribué à une mobilisation générale pour l'établissement d'une prévention rigoureuse, sans entraîner pour autant de psychose collective, comme cela se passe parfois en matière de risque cancérigène. Les médecins du travail ont d'abord informé les comités d'hygiène et de sécurité des risques imputables au C.V., tant dans le domaine expérimental, que dans les cas cliniques observés ; des réunions spéciales, notamment, sont provoquées lorsqu'est apparu un cas dans le personnel de l'usine. Un bilan sur les connaissances récentes et les moyens de surveillance est présenté régulièrement. Des séances d'information des travailleurs, par petits groupes, sont réalisées dans plusieurs usines pour faire le point des connaissances sur la toxicité du C.V., et les moyens de prévention mis en place, avec la collaboration des médecins du travail, des conseillères du travail et des ingénieurs de sécurité.

Cette campagne d'information a permis, en particulier, de faire admettre le port du masque, elle conduit les travailleurs à participer activement à l'éviction des fuites et à l'abaissement des concentrations de C.V. dans les ateliers : ils ont accès aux enregistrements et peuvent ainsi contrôler l'efficacité de leurs opérations. Les nouveaux embauchés doivent être particulièrement initiés à ces problèmes de sécurité. Il est important que chacun se sente concerné, et contribue à un meilleur assainissement des ateliers, et il est indispensable de renouveler régulièrement les séances de sensibilisation pour que les efforts déjà entrepris ne se relâchent pas. Cette éducation permanente comporte aussi une explication détaillée des risques médicaux, occasionnés par le C.V., et des moyens de surveillance médicale utilisés ; elle doit permettre aux travailleurs de comprendre le bien-fondé de cette surveillance et d'en accepter les contraintes, elle peut les inciter à être vigilants sur l'apparition de certains symptômes, et les amener à consulter rapidement en vue d'un dépistage précoce de lésions induites par leur activité professionnelle.

1.3. PREVENTION MEDICALE

En dispensant l'information sanitaire, et en veillant à l'amélioration effective des conditions de travail, le médecin du travail exerce un rôle important dans la prévention technique qui est capitale pour la protection de la santé des travailleurs. Il lui reste cependant la difficile tâche de surveiller les sujets qui ont été exposés à de hautes concentrations dans les années antérieures puisqu'en connaît les longs délais de latence des manifestations cancéreuses. Il importe aussi de savoir si la prévention technique mise en oeuvre est suffisante pour supprimer définitivement tout risque, même cancérigène, comme cela semble être le cas pour les acrosyndromes ; la surveillance médicale devra donc s'appliquer avec la même rigueur chez les nouveaux embauchés, avec une attention particulière pour les systèmes nerveux, vasculaire, et osseux, le revêtement cutané, l'appareil pulmonaire, le foie et le couple splénoportal qui sont les cibles connues du C.V., mais aussi pour toutes les atteintes cancéreuses.

1.3.1. L'examen d'embauche

Cet examen doit déterminer l'aptitude d'un sujet à être affecté à un poste comportant encore des possibilités d'exposition au C.V.

Compte-tenu des risques connus, il paraît nécessaire de déclarer inaptes les sujets qui présentent les atteintes suivantes :

- des troubles vasculaires: artérite, coronarite, diabète, troubles angioneurotiques, même discrets, et notamment phénomènes de Raynaud.

- des troubles ostéoarticulaires, rhumatismaux ou traumatiques, des antécédents d'acroostéolyse familiale.
- des lésions cutanées : sclérodermie ou eczéma , principalement.
- des troubles du système nerveux central, ou périphérique, ainsi que des troubles neurovégétatifs marqués.
- des lésions pulmonaires ou des troubles fonctionnels respiratoires.
- des hémopathies et des altérations des numérations globulaires et plaquettaires: anémie, leucopénie, et surtout thrombopénie (en prenant comme valeur de référence : 150.000 plaquettes/mm³, à l'embauche).
- des atteintes hépatiques : hépatomégalie, antécédents récents d'hépatite, éthy- lisme important, exposition professionnelle antérieure à d'autres toxiques hépatiques.
- une splénomégalie.
- une néphropathie.

La détermination de l'aptitude repose donc sur un interrogatoire précis, qui recherchera également des antécédents familiaux de ces différentes affections, sur un examen clinique rigoureux, et sur des examens complémentaires ; certains examens pourront être demandés en fonction du cas particulier présenté par tel postulant à un poste, mais un bilan type peut être proposé qui comprend :

- une radiographie des mains,
- un test d'immersion des mains pendant 5 minutes dans de l'eau à moins de 15°C.
- une radiographie pulmonaire,
- une exploration fonctionnelle respiratoire,
- une numération globulaire, une formule sanguine et une numération plaquettaire,
- une vitesse de sédimentation,
- un dosage des transaminases ; S.G.O.T. et S.G.P.T. , de la bilirubine, des phosphatases alcalines, des L.D.H.. Ces examens peuvent être complétés en cas de suspicion d'atteinte hépatique par les O.C.T., les γ G.T, la prothrombine, le test de Hanger, l'électrophorèse des protéines, et la B.S.P..
- un examen d'urines standard par bandelette.

Ces examens pourront servir d'élément de référence pour la surveillance ultérieure.

1.3.2 - Les examens de surveillance périodique.

Un arrêté du 20 novembre 1974 ajoute les travaux de polymérisation à ceux qui, par arrêté du 22 juin 1970, imposent une surveillance médicale spéciale. Le médecin reste juge de la périodicité à appliquer à cette surveillance, mais

la visite médicale peut être systématiquement répétée tous les six mois, et sera anticipée en cas de doléances d'un travailleur ou en cas d'arrêt de travail de plus de trois semaines pour raison de maladie.

- La périodicité de la radiographie des mains qui a été de six mois en raison de la rapidité d'apparition des lésions osseuses, peut être actuellement ramenée à un an puisque l'abaissement des concentrations de C.V. paraît entraîner une disparition de l'acroostéolyse. Si cette tendance se confirme, la radiographie des mains pourra être abandonnée à titre systématique, et ne sera pratiquée que s'il existe des troubles cutanés et angioneurotiques distaux, même discrets. Une thermographie infrarouge peut être réalisée dans les cas de signes fonctionnels sans phénomènes vasculaires nets. La découverte d'un acrosyndrome, ou même d'une seule composante de la triade angiocutanéoacroostéolytique, doit entraîner la mutation à un poste non exposé au C.V., pour permettre une évolution moins grave, et une régression plus rapide des symptômes.

- La radiographie pulmonaire et l'exploration fonctionnelle respiratoire doivent être annuelles.

- l'examen clinique doit être complété tous les six mois par les mêmes examens biologiques de dépistage qu'à l'embauche. Une thrombopénie de moins de 100.000 plaquettes/mm³ doit être contrôlée par une deuxième numération faite au bout d'un mois ; en cas de persistance de chiffres inférieurs à 100.000, ou si d'emblée, le chiffre est inférieur à 50.000, il convient de soustraire le travailleur à l'exposition au C.V. tant qu'un bilan complémentaire n'a pas fait la preuve de l'absence d'une atteinte toxique par le C.V., notamment d'une fibrose des espaces portes et d'un splénomégalie.

- l'existence de signes digestifs persistants (douleurs abdominales, anorexie..), d'hémorragies digestives, la découverte d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie conduiront à un bilan visant à éliminer une fibrose portale et une hypertension portale, et un angiosarcome du foie, au moyen d'examens spéciaux : scintigraphie hépatique et splénique, splénoportographie et prise des pressions portales, artériographie hépatique, laparoscopie et biopsie hépatique. Ces investigations ne sauraient être pratiquées de façon périodique ; par contre, l'échotomographie, de par son innocuité, pourrait être retenue pour la surveillance régulière des travailleurs ; même si d'après les premières recherches (TAYLOR et coll., 1976), elle est parfois mise en défaut, elle peut aussi apporter des renseignements intéressants sur la taille de la rate, de la veine porte, et du foie, ainsi que sur l'état du parenchyme hépatique qui peut apparaître pathologique alors qu'il n'existe aucun symptôme.

Cette latence clinique, parfois très longue, tant dans les cas de fibrose que d'angiosarcome, rend difficile la prévention. C'est précisément le dépistage des lésions hépatiques à un stade infraclinique qu'il faudrait pouvoir réaliser afin de proposer une soustraction au risque à un moment où les lésions cellulaires associées à la fibrose pourraient en être à un stade réversible (BERK et coll., 1975).

En l'absence actuelle de tests spécifiques de la fibrose et de l'angiosarcome hépatiques, il reste indispensable de recourir à des examens qui, sans apporter de garantie d'intégrité hépatique en cas de négativité, peuvent néanmoins être des indicateurs de lésions hépatiques en cas de positivité. A ce titre, le protocole d'examens proposés par CREECH et MAKK (1975), que nous avons discuté au chapitre des examens biologiques mérite d'être retenu puisqu'il a permis de découvrir deux cas d'angiosarcome et quatre cas de fibrose portale inconnus auparavant. Rappelons qu'il comporte, dans un premier temps, la réalisation de tests hépatiques facilement réalisables dans un service médical d'usine : transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines et L.D.H.. Si deux ou plusieurs tests hépatiques sont perturbés d'emblée, ou si un seul reste perturbé à deux examens successifs (à 3 semaines d'intervalle), une batterie de tests plus sophistiqués est pratiquée, qui comprend en plus des examens précédents : les γ G.T., l'électrophorèse des protéines, un contrôle de la numération globulaire et plaquettaire, ainsi qu'une scintigraphie hépatique. En cas d'anomalie importante ou persistante à ces examens, sont ensuite effectués une angiographie hépatique et splénique, une mesure des pressions des veines hépatiques, puis une biopsie hépatique.

On peut cependant proposer quelques modifications dans l'application pratique de ce protocole qui doit pouvoir être réalisé en grande partie au service médical de l'usine, en vue de dépister les cas qui nécessiteront des investigations complémentaires dans des services spécialisés. En particulier, en l'absence d'arguments cliniques permettant de suspecter une atteinte hépatique, des anomalies à deux ou plusieurs tests hépatiques initiaux, ou une anomalie persistante de l'un d'eux, peuvent faire procéder d'abord à une gamme plus large de tests hépatiques comprenant outre les γ G.T. et l'électrophorèse, les D.C.T., le thymol-test, le test de MAC LAGAN, la prothrombine. Puis en cas d'anomalies de ces tests, un contrôle de la clearance de la B.S.P. à 45 minutes et une échotomographie peuvent être entrepris dans des laboratoires spécialisés. La scintigraphie et l'angiographie hépatique et splénique, la mesure de la pression des veines porte et hépatiques, la laparoscopie et la biopsie hépatique ne seraient pratiquées que si un ou plusieurs tests hépatiques restent perturbés, ou si l'échotomographie est suspecte, ou s'il existe des arguments

cliniques orientant vers une lésion hépatique. La mise en évidence d'une fibrose des espaces portes, associé ou non à une hypertension portale, conduira à une mutation à un poste n'exposant pas le travailleur au C.V.

En raison de la longue période de latence qui peut précéder les premières manifestations hépatiques, tant bénignes que malignes, il paraît nécessaire que les anciens travailleurs exposés au C.V. puissent bénéficier d'une surveillance médicale prolongée, et cela même s'ils ont changé d'activité ou quitté l'usine. Une telle surveillance continue se justifie à deux titres : pour dépister des lésions dont un travailleur n'aurait pas connaissance d'abord, et pour réaliser, ensuite, des études épidémiologiques aussi complètes que possible.

2 - REPARATION -

Malgré les incertitudes qui persistent quant à la pathogénie des acrosyndromes et des angiosarcomes, la multiplication des cas survenus dans un même contexte d'exposition habituelle et répétée au C.V., et d'installation progressive, a fait la preuve qu'il s'agit bien de maladies professionnelles et ils sont actuellement réparés à ce titre par la législation française.

Ce sont d'abord les "troubles angioneurotiques des doigts" et "l'ostéolyse des phalanges unguéales des mains, confirmée radiologiquement", qui ont été reconnus dans le 52° tableau des maladies professionnelles par le décret du 23 Février 1973, avec un délai de prise en charge de deux mois et trois mois respectivement, et un délai d'exposition de six mois. La liste indicative des travaux susceptibles de provoquer la maladie comportait "les travaux exécutés dans les ateliers de polymérisation du chlorure de vinyle, notamment : décroûtage manuel des autoclaves de polymérisation".

Depuis la connaissance de nombreux cas d'angiosarcome, le tableau a été remanié par décret du 5 janvier 1976 (Journal Officiel du 15 janvier 1976) ; il comporte l'angiosarcome du foie avec un délai de prise en charge de 30 ans ; l'intitulé de la liste des travaux a également été modifié.

Enfin, par décret du 2 juin 1977, la possibilité d'angiosarcome extrahépatique a été reconnue et le terme "angiosarcome du foie" remplacé par celui plus général d'"angiosarcome". Le tableau est actuellement rédigé comme suit :

N° 52. Affections consécutives aux opérations de polymérisation du

Chlorure de Vinyle

(Décret n° 73-215 du 23-2-73 , mod. par D. n° 76-34 du 5-1-76 et D. 77-624 du 2-6-77).

Délai d'exposition au risque : 6 mois

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	LISTE INDICATIVE des principaux travaux susceptibles de provoquer les maladies
Troubles angioneurotiques des doigts.	2 mois	Travaux exposant à l'action du chlorure de vinyle monomère, notamment les travaux exécutés dans les ateliers de polymérisation.
Ostéolyse des phalanges unguéales des mains confirmée radiologiquement	3 ans	
Angiosarcome	30 ans	

Ainsi les cas observés dans les usines françaises ont-ils pu être pris en charge au titre des maladies professionnelles. En ce qui concerne les acroostéolyses, l'incapacité permanente partielle (I.P.P.) a été diversement appréciée en fonction du handicap éprouvé par les patients, et le taux d'I.P.P a été fixé à 75 % et 15 % pour deux patients (cas n° 1 et 3) qui ont dû être reclassés à des postes moins pénibles, à 5 % pour le patient affecté le plus récemment (cas n° 4) qui a pu poursuivre une activité en salle de contrôle du secteur de polymérisation, mais l'un deux (cas n° 2), qui ne se plaignait d'aucune séquelle, a refusé toute prise en charge.

Les premiers cas ont été déclarés avant l'existence du tableau en application de l'article L.500 du Code de Sécurité Sociale qui fait obligation à tout médecin de déclarer à l'Inspection du Travail, une maladie à caractère professionnel, en vue de l'extension des tableaux. La multiplication des cas d'acroostéolyse a permis la parution du tableau n° 52 en 1972, et la déclaration des premiers cas d'angiosarcome du foie, son extension en janvier 1976. Il reste que les atteintes hépatiques bénignes ne font pas partie du tableau ; tous les cas demandent donc à être déclarés afin que puissent être réparées les manifestations cliniques représentées par des hémorragies digestives dues à une hypertension portale compliquant les lésions hépatiques caractérisées à la biopsie par : une fibrose péri-portale, périsinusoïdale et capsulaire, coexistant avec des remaniements sinusoidaux consistant en un élargissement des sinusoides et une hyperplasie des cellules

bordant ces sinusoides, et associées éventuellement à des signes d'irritation des hépatocytes. Quant aux lésions pulmonaires possibles, qu'il s'agisse de fibrose interstitielle confirmée par l'exploration fonctionnelle respiratoire et les gaz du sang, d'images radiologiques micronodulaires chez des travailleurs exposés au CV, ou encore de pneumoconioses chez des travailleurs exposés aux poussières de PCV, elles doivent également être déclarées et recensées pour que l'on sache si elles peuvent bien survenir dans ces contextes professionnels. La question se pose aussi pour d'autres risques éventuels, notamment tumoraux de nature non angiosarcomateuse, qu'ils soient de siège hépatique ou extrahépatique ; les études épidémiologiques, entreprises sur la morbidité et la mortalité des travailleurs exposés, permettront de mieux connaître l'étendue des effets pathologiques imputables au CV.

La prévention et la réparation des affections liées au CV, doivent donc faire l'objet d'une attention constante. La prévention technique, malgré les progrès déjà accomplis, doit rester une préoccupation permanente des techniciens pour réduire encore les niveaux de pollution des ateliers. Il incombe aux médecins du travail la lourde tâche de s'assurer que la prévention technique apporte la meilleure sécurité possible pour la santé des travailleurs, de rester vigilants sur toute manifestation même discrète en vue de dépister une affection liée au CV, de déclarer celle-ci pour permettre sa réparation, ou l'extension des tableaux, si elle n'est pas reconnue, et enfin, de réaliser des études épidémiologiques rigoureuses qui conduiront à une meilleure connaissance des risques encourus par les travailleurs exposés au CV.

- C O N C L U S I O N S -

- C O N C L U S I O N S - ---

L'enquête menée dans six usines françaises de polymérisation du C.V. nous a permis de préciser plusieurs aspects importants sur la pathologie professionnelle observée dans ce secteur de l'industrie chimique.

Les opérations de synthèse et surtout de polymérisation du C.V. s'effectuaient jusqu'à ces trois dernières années dans des conditions exposant les travailleurs, principalement les décroûteurs et les vi-dangeur-filtreurs, à des concentrations très élevées de C.V.. les mesures effectuées dans les usines permettent de chiffrer cette exposition à des valeurs occasionnelles de plusieurs milliers de p.p.m., et à des valeurs permanentes moyennes supérieures à 100 p.p.m., niveau au-dessous duquel des expérimentations récentes ont révélé des effets cancérogènes chez l'animal.

Ces teneurs élevées ont provoqué des accidents, incendies et explosions, et des intoxications aiguës qui se sont traduites très souvent par des effets ébrieux ou narcotiques.

L'exposition prolongée des travailleurs peut être responsable, après des délais de six mois à trois ans, d'acrosyndromes réalisant dans leur forme majeure une triade angiocutanéoaacroostéolytique, mais qui, nous l'avons constaté, ont disparu avec l'amélioration des conditions de travail.

Avec les quatorze cas recensés dans notre étude rétrospective, nous avons pu préciser les aspects radiologiques et évolutifs particuliers de ces acrosyndromes. L'acroostéolyse n'affecte qu'un pourcentage minime de l'ensemble des travailleurs exposés, de l'ordre de 1 %, mais les décroûteurs d'autoclaves n'en sont pas les seules victimes. L'image radiologique d'ostéolyse en bande des phalangettes correspond en fait à un stade évolutif de la lésion qui débute à l'extrémité de la phalangette, et se déplace en direction de la base, tandis que s'opère une recalcification, également centripète, de l'extrémité, qui aboutit à une reconstruction osseuse, au prix, généralement, d'une densification et d'un tassement de la phalangette. Les lésions cutanées nodulaires et sclérodermiformes régressent progressivement; et les troubles angioneurotiques, qui peuvent exister isolément, s'atténuent après quelques années de soustraction au risque, et peuvent disparaître.

L'examen thermographique des mains nous a permis de confirmer objectivement ces troubles vasculaires, même plusieurs années après leur début ; son intérêt peut donc être souligné pour la reconnaissance tardive de cette affection qui est actuellement indemnisée au titre des maladies professionnelles. L'examen du fond d'oeil, par contre, n'a pas révélé de lésions vasculaires spécifiques chez les sujets exposés, ni chez les sujets atteints de troubles vasculaires distaux.

Les autres manifestations de ces intoxications, en dehors des atteintes hépatiques, nous paraissent beaucoup plus accessoires. Les lésions pulmonaires, rarement décrites, demandent à être confirmées. Aucun trouble thyroïdien ou surrénalien n'a été observé dans les usines françaises. Au vu des premières numérations plaquettaires pratiquées, les thrombopénies ne nous sont pas apparues aussi fréquentes, ni aussi sévères que dans les publications allemandes.

Les atteintes hépatiques, néoplasiques ou non, restent relativement rares en France, mais puisqu'elles apparaissent après un long temps de latence, il est vraisemblable qu'au contraire de l'acroostéolyse, on en observera encore dans les années à venir, malgré la prévention draconienne et efficace, instituée après la découverte des premiers cas d'angiosarcomes du foie.

Le Président de la Thèse
Professeur F. TOLOT

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest
Professeur J. NORMAND

Vu et Permis d'Imprimer
Lyon, le 7 septembre 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ADAMS W.G.F.
Unusual aspects of acroosteolysis
Medichem.I - Internationales Symposium der Werksärzte der Chemischen Industrie,
LUDWIGSHAFEN, 27-29 avril 1972, 256-259
- 2 - ALBRIGHT L.F.
Vinyl chloride polymerization by suspension, emulsion, bulk and solution
processes.
Chem. Eng., 1967, 74, 85-92, 145-158
- 3 - ALPERT L.I., BENISCH B.
Hemangioendothelioma of the liver associated with microangiopathic hemolytic
anemia : Report of four cases.
Am. J. Med., 1970, 48, 624-628
- 4 - ALRENGA D.P.
Primary angiosarcoma of the liver - Review article.
Int. Surg, 1975, 60, 4, 198-203
- 5 - AMALRIC R., ALTSCHULER C., GIRAUD D., DESCHANEL J.
La téléthermographie dynamique.
Cah. Electrother., 1972, 9, 357-370
- 6 - ANGHELESCU Fl., OTOIU M. , DOBRINESCU E., HAGI-PARASCHIV-DOSSIOS L.,
DOBRINESCU Gh., GANEA V.
Consideratii dinico-patogenice asupra fenomenului Raynaud la muncitorii
din industria policlorurii de vinil.
Med. Intern., 1969, 21, 4, 473-482.
- 7 - ANTONIOUJENKO V.A.
L'intoxication professionnelle par le chlorure de vinyle.(en russe)
Gig. Tr. Prof. Zabol., 1968, 12, 3, 50-52.
- 8 - ASHE W.F., COOK W.T., OLD J.W.
Raynaud's phenomenon of occupational origin.
Arch. Environ. Health, 1962, 5, 333-343
- 9 - BACHNER U., ETZEL F., LANGE C.E., MARSTELLER H.J., VELTMAN G.
Haemostaseologische Aspekte bei der Vinyl chloride-Krankheit.
Dtsch Med. Wschr, 1974, 99, 47, 2409-2410
- 10 - BAKER H de C., PAGET G.E., DAVESON J.
Hemangioendothelioma (Kupffer-cell sarcoma) of the liver.
J. Pathol. Bact., 1956, 72, 173-182

- 11 - BANTI G.
Splenomegalie mit Leberzirrhose.
Beitr. Pathol. Anat., 1898, 24, 21-33
- 12 - BARBIN A., BRESIL H., CROISY A., JACQUIGNON P., MALAVEILLE C., MONTESANO R. ,
BARTSCH H.
Liver-microsome-mediated formation of alkylating agents from vinylbromide
and vinyl chloride.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 1975, 67, 596-603
- 13 - BARET M., BRISOU B., SPARFEL A., LEGER H., BALOUET G.
Thorotrastose hépatosplénique tardive.
Ann. Anat. Pathol., 1972, 17, 4, 501-508
- 14 - BARETTA E.D., STEWART R.D., MUTCHLER J.E.
Monitoring exposures to vinyl chloride vapor : breath analysis and conti-
nuous air sampling.
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J. , 1969, 30, 537-544
- 15 - BARNES A.W.
Vinyl chloride and the production of P.V.C.
Proc. Roy. Soc. Med. , 1976, 69, 277-281
- 16 - BARR R. J. , BONIN M.,
Polyvinyl chloride.
J.A.M.A. , 1975, 231, 9, 914
- 17 - BARSONY T., FRISCH E.
Beitraege zur Roentgenologie der "Akrosclerose"
Fortschr. Roentgenstr, 1933, 47, 287-292
- 18 - BARTSCH H., MALAVEILLE C., MONTESANO R.
Human rat and mouse liver-mediated mutagenicity of vinyl chloride in
Salmonella Typhimurium strains.
Int. J. Cancer, 1975, 15, 429-437.
- 19 - BASALAEV A.V.
Expérience de l'utilisation de la fluorographie dans l'examen des os
des travailleurs exposés aux hydrocarbures de la série de l'éthylène et
de ses dérivés chlorés. (chlorure de vinyle, trichloréthylène). (en russe).
Gig. Tr. Prof. Zabol. , 1970, 14, 34-37
- 20 - BASALAEV A.V., VAZIN A.N. , KOCHETKOV A.G.
Patogenezu izmenenii vznikayushchikh pri dlitel' nom vozdeistvii vinilkhlorida
(Pathogénie des lésions consécutives à une exposition prolongée au chlorure
de vinyle).
Gig. Tr. Prof. Zabol. , 1972, 16, 24-27
- 21 - BASER G.A.R., YOKWO H., HENEGAR G. C.
Thorotrast-induced cancer in man.
Cancer, 1960, 13, 1021- 1031
- 22 - BASU MALLICK K.C., SEN GUPTA K.P. , BASU A.K. BISWAS S.K., PAL N.C., BOYER J.
Non cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension: a new syndrome.
Indian. J. Med. Res., 1967, 55, 351-363
- 23 - BATZENSCHLAGER A., REVILLE P., WEILL- BOUSSON M.
Sarcome endothelial angioplastique caverneux du foie et thorotrastose hépatique.
Bull. Cancer, 1961, 48, 3, 347-364

- 24 - BAUMANN
Annal., 1872, 163, 37
- 25 - BAXTER P.J., FOX A.J.
Letter : angiosarcoma of the liver as the certified cause of death,
1963-1973 . Lancet, 1975, 2, 7923, 27-28
- 26 - BAXTER P.J.
Epidemiological studies of PVC manufacturers and fabricators, and
primary angiosarcoma of the liver.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 297-299
- 27 - BEBE M.
Ostéopathies et néphropathies. Etude de leurs rapports, à propos de
2 cas d'acroostéolyse associée à l'insuffisance rénale.
Thèse Médecine Paris, 1962, n° 373
- 28 - BELICZKY L.S.
How to control worker exposure to vinyl chloride.
Int. J. Occup. Health Saf, 1975, 44, 2, 22-25
- 29 - BENHAMOU J.P., GUILLEMOT R., TRICOT R., LEGER L., FAUVERT R.
Hypertension portale essentielle.
Presse Med., 1962, 70, 50, 2397-2399
- 30 - BENOIT J.P.
L'acroostéolyse d'origine professionnelle.
Thèse Médecine Dijon, 1967, n°2
- 31 - BENOIT J.P.
L'acroostéolyse : une nouvelle manifestation pathologique dans l'indus-
trie des matières plastiques.
Cahiers de notes documentaires (I.N.R.S.), 1969, n° 54, 83-89, (note n°
629,54,69).
- 32 - BERK P.D., MARTIN J.F., WAGGONER J.G.
Persistence of vinyl chloride-induced liver injury after cessation of
exposure.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 70-77
- 33 - BERK P.D., MARTIN J.F., YOUNG R.S., CREECH J.L., SELIKOFF I.J.,
FALK H., WATANABE P., POPPER H., THOMAS L.B.
Vinyl chloride-associated liver disease.
Ann. Int. Med., 1976, 84, 6, 717-731
- 34 - BERROD J., BOURICHON J., LAZARD P. , RETY J.
Acroostéolyse et troubles vasculaires en relation avec le polychlorure
De vinyle. A propos d'une observation clinique.
XVIII Congrès International du Travail, Buenos Aires, septembre 1972,
résumé p. 43
- 35 - BIRSACK H.J., LANGE C.E., EBINGER H., MARSTELLER H.J., LELBACH W.K.,
VELTMAN G., WINKLER C.
Sequenzsintigraphische Untersuchungen von Leber und Milz bei Patienten
mit Vinyl Chloride-Krankheit.
Dtsch. Med. Wschr., 1975, 100, 12, 615-617

- 36 - BLOCH-MICHEL H., BRIZARD J.
L'acroostéolyse.
Rév. Prat., 1960, 10, 19, 2059-2065
- 37 - BLOCK J.B.
Angiosarcoma of the liver following vinyl chloride exposure.
J.A.M.A., 1974, 229, 1, 53-54
- 38 - BOCHU M., BUFFARD P.
Les manifestations ostéoarticulaires au cours de la sclérodermie.
J. Radiol. Electrol., 1969, 50, 5bis, 415-418
- 39 - BOETTNER E.A., WEISS B.
An analytical system for identifying the volatile pyrolysis products of plastics.
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., 1967, 28, 6, 535-540
- 40 - BOLT H.M., KAPPUS H., BUCHTER A., BOLT W.
Metabolism of vinyl chloride.
Lancet, 1975, 1, 7922, 1425
- 41 - BOLT H.M., KAPPUS H., BUCHTER A., BOLT W.
Disposition of (1,2-¹⁴C) vinyl chloride in the rat.
Arch. Toxicol., 1976, 35, 153-162
- 42 - BONNETON G., CHAMPETIER J., SOTTO J.J., GUIDICELLI H., LETOUBLON C., PAHN M.
Un cas de rupture spontanée d'angiosarcome hépatique chez un travailleur du chlorure de vinyle.
Chirurgie, 1975, 101, 12, 936-942
- 43 - BONNETON G., CHAMPETIER J., FOURNET J., GUIDICELLI H., LEGRAND J., DUPRÉ A., MOSTEIN M., MARTY F., PAHN M.
Angiosarcome hépatique et fibrose portale chez les travailleurs du chlorure de vinyle. Deux observations.
Nouv. Presse Méd., 1977, 6, 9, 735-742
- 44 - BONSE G., URBAN TH., REICHERT D., HENSCHLER D.
Chemical reactivity, metabolic oxirane formation and biological reactivity of chlorinated ethylenes in isolated perfused rat liver preparation.
Biochem. Pharmacol., 1975, 24, 1829-1834
- 45 - BOUISSOU H., DURROUX R.
Les modifications ischémiques du tissu osseux.
Arch. Anat. Pathol., 1972, 20, 99-109
- 46 - BRAND K.G., BUEON L.C., BRAND I.
Foreign-body Tumorigenesis by vinyl chloride - vinyl acetate copolymer : no evidence for chemical cocarcinogenesis.
J. Natl. Cancer Inst., 1975, 54, 5, 1259-1262
- 47 - BRAUN P., DRUCKMAN E.
Public-health rounds at the Harvard School of public health. Vinyl chloride : Can the worker be protected ?
New. Engl. J. Med., 1976, 294, 12, 653-657
- 48 - BYREN D., HOLMBERG B.
Two possible cases of angiosarcoma of the liver in a group of swedish vinyl chloride-polyvinyl chloride workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 249-250

- 9 - CAPUSAN J., POP O., SUCIU I.
A propos de trois cas de mucinose papuleuse observés chez les ouvriers travaillant à la synthèse du polychlorure de vinyle
Congrès de la société hongroise de dermatologie.
BUDAPEST - 1965, 223-225
- 50 - CARR J., BURGISON R.M., VITCHA JF, KRANTZ JC.
Anesthesia - XXXIV - Chemical Constitution of hydrocarbons and cardiac automaticity.
J. Pharmacol. - Exp. Ther., 1949, 97, 1-3
- 51 - CARTER RL., ROE J.C., PETO R., BEATTY C.
Tumor induction by plastic films : attempt to correlate carcinogenic activity with certain physicochemical properties of the implant.
J. Natl. Cancer. Inst., 1971, 46, 1277-89
- 52 - CAVIGNEAUX A., MOREL C.,
Action cancérogène du chlorure de vinyle - Revue bibliographique.
Cahiers de notes documentaires - I.N.R.S., 1975, 79, 201-206 (note n° 956-79-75)
- 53 - CHATELAIN A., MOTILLON P.,
Un syndrome d'acroostéolyse d'origine professionnelle et de constatation nouvelle en France.
(Communication à la Société d'Electroradiologie du Centre et du Lyonnais, le 5 Mars 1966)
J. Radiol. Electrol. 1967, 48, 5, 277-280
- 54 - CHENEY W.D.
Acroostéolysis.
Amer. J. Roentgenol., 1965, 94, 595-617
- 55 - CLARK A.C.,
VC and DDT Environmental effects.
Science, 1975, 189, 4198, 174
- 56 - COOK W.A., GIEVER P.M., DINMAN B.D. MAGNUSON H.J.
Occupational acroosteolysis - II - An industrial hygiene study.
Arch. Environ. Health, 1971, 22, 74-82
- 57 - CORBETT T.H.
Editorial : inhalation anesthetics... more vinylchloride ?
Environ. Res. 1975, 9, 3, 211-214
- 58 - CORDIER J.M., FIEVEZ C., LEFEVRE M.J., SEVRIN A.
Acroostéolyse et lésions cutanées associées chez deux ouvriers affectés au nettoyage d'autoclaves.
Cah. Med. Travail, 1966, 4, 1, 3-39
- 59 - CORN M.
Discussion paper.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 303-305
- 60 - CORNISH H.H., ABAR E.L.
Toxicity of pyrolysis products of vinyl plastics.
Arch. Environ. Health, 1969, 19, 15-21

- 61 - COUDERC P., PANH M.H., PASQUIER B., PASQUIER D., N'GOLET A., FAURE H.
Angiosarcome osseux révélateur d'une tumeur hépatique chez un travailleur
exposé au chlorure de vinyle.
Sem. Hop. Paris, 1976, 52, 31-32, 1721-1722
- 62 - CREECH J.L., Jr., JOHNSON M.N.
Angiosarcoma of the liver in the manufacture of polyvinyl chloride.
J. Occup. Med., 1974, 16, 3, 150-151
- 63 - CREECH J.L., JOHNSON M.N., BLOCK B.
Angiosarcoma of the liver among polyvinyl chloride workers
U.S. Département of Health, Education and Welfare - Public Health Service :
Center for Disease Control - Publ. n° (DC) 74-8017
Kentucky Morbidity Mortality Weekly Report, 1974, 23, 6, 49-50
- 64 - CREECH J.L., MAKK L., WHELAN J.G., TAMBURRO C.H.
Hepatotoxicity among polyvinylchloride (PVC) production workers during
first year of surveillance program.
Gastroenterology, 1974, 67, 4, Abstract, A-9/786
- 65 - CREECH J.L., Jr., MAKK L.,
Liver disease among polyvinyl chloride production workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 88-94
- 66 - CYLWIK B.
Lésions histologiques et histochimiques observées dans le foie au cours de
la pneumoconiose expérimentale avec du polychlorure de vinyle. (en russe).
Rocz. Akad. Med. Białymstoku, 1972, 17, 93-111
- 67 - DALDERUP L.M.
Letters to the editor : VC and hemangiosarcoma of the liver.
J. Occup. Med., 1975, 17, 5, 285-286
- 68 - DANISHEVSKI S.L., EGOROV N.M.
Voprosy toksikologii v khimii vysokomolekulyarnykh soedinenii. (Problèmes to-
xicologiques dans la chimie des composés macromoléculaires).
Gig. Tr. Prof. Zabol, 1961, 6, 26-28
- 69 - DANZIGER H.
Accidental Poisoning by vinyl chloride ; report of two cases.
Canad. Med. Assoc. J., 1960, 82, 16, 828-830
- 70 - DA SILVA MORTA J.
Late lesions in man caused by colloidal thorium dioxide (thorotrast): a new
case of sarcoma of the liver 22 years after the injection.
Arch. Pathol., 1956, 62, 403-418
- 71 - DA SILVA MORTA J.
Late effects of thorotrast on the liver and spleen, and their efferent
lymph nodes.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1967, 145, 676-699
- 72 - DEHAAN R.L.
Toxicity of tissue culture media exposed to polyvinyl chloride plastic.
Nature New Biol., 1971, 231, 85-86

- 73 - DELORME F., MAKK I.
Angiosarcome du foie chez des ouvriers ayant été en contact avec le chlorure de vinyle : description morphologique des lésions.
Un. Med. Can., 1975, 104, 12, 1836-1844
- 74 - DENUES (ART)
Letter : Hazards of V.C.
Lancet, 1974, 2, 7881, 658
- 75 - DEVIGNEVIELLE D., FLUCHER A.M..
Etude toxicologique expérimentale des résines polyvinyliques.
Service Médical des Manufactures de St-Marcel, Vernon (Eure), Avril 1953
- 76 - DIMOV D., BERITIC T.
Profesionalna akroosteoliza.
Arhiv., Hig. Rada Toksikol, 1971, 22, 53-54
- 77 - DINMAN B.D., COOK W.A., WHITEHOUSE W.M., MAGNUSON H.J., DITCHECK T.
Occupational acroosteolysis - I. An epidemiological study.
Arch. Environ. Health, 1971, 22, 61-73
- 78 - DODSON V.N., DINMAN B.D., WHITEHOUSE W.H., NASR A.N.M., MAGNUSON H.J.
Occupational acroosteolysis - III. A clinical study.
Arch. Environ. Health., 1971, 22, 83-91
- 79 - DOR J.F., ARLAUD J., COSTE C., FAURE F., KASBARIAN M., LEBREUIL G.,
PADOVANI J., MONGIN M.
Angiome capillaire et caverneux diffus du foie, chez un travailleur de chlorure de polyvinyle.
Marseille Médical, 1975, 112, 12, 709-720
- 80 - DUBLIN L.I., VANE R.J.
Occupational Hazards and diagnostic signs
U.S. Département of Labor, Bureau of Labor Statistics.
Bulletin n° 582 - U.S. Government Printing Office.
Washington, D.C., 1933, 49
- 81 - DUCK B.W., CARTER J.T., COOMBES E.J.
Mortality study of workers in a polyvinyl chloride production plant.
Lancet, 1975, 2, 1197-1199
- 82 - DUCK B.W.
Medical surveillance of vinyl chloride workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1976, 69, 307-309
- 83 - DUGOIS P., AMBLARD P., BIGNICOURT B. de, LEGRAND J.
Acropathie polyvinylique professionnelle.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr, 1972, 79, 2, 197-198
- 84 - DUKE H.N., VANE J.R.
An adverse effect of P.V.C. tubing used in extracorporeal circulation.
Lancet, 1968, 2, 21-23
- 85 - ECKARDT R.E., HINDIN R.
The Health hazards of plastics.
J. Occup. Med., 1973, 15, 10, 808- 819

- 97 - FILATOVA V.S., GRONSBURG E.S., SMIRNOVA N.A., STULOVA E.A., ORESCKEVIC I.V.
Voprosy gigienyi truda i sostoyaniya zdorov'ya rabocikh, zanyatykh na
proizvodstve lateksnogo polivinilkhlorida. (Conditions d'hygiène profes-
sionnelle et de santé chez les travailleurs employés à la production de la-
tex de polychlorure de vinyle).
Gig. Tr. prof. Zabol, 1965, 9, 9-14
- 98 - FILATOVA V.S., ANTONIOUJENKO V.A.
Gigieniceskiye usloviya truda i professional'naya zabolevaemost' rabocikh
proizvodstva suspenzionnogo polivinilkhlorida v dinamike za ryad let.
(Conditions d'hygiène de travail et pathologie professionnelle chez les
ouvriers de la polymérisation en suspension du chlorure de vinyle, au cours
de plusieurs années).
Gig. Tr. Prof. Zabol, 1971, 15, 4, 32-34
- 99 - FILATOVA V.S., GRONSBURG E.S., RADZYUKOVICH T.M., REZNIK N.D., TOMICHEV A.I.
Analyse d'ordre hygiénique des conditions de travail et de l'état de santé
des travailleurs affectés à la polymérisation en masse du chlorure de viny-
le. (en russe).
Gig. Tr. Prof. Zabol, 1974, 1, 3-5
- 100 - FINE R.M.
The fine page.
Int. J. Dermatol., 1976, 15, 9, 676-677
- 101 - FLEIG von I., THIESS A.M.
Chromosomen-Untersuchungen bei Vinilchlorid-Exposition.
Arbeitsmed., Sozialmed., Preventivmed., 1974, 9, 12, 280-283
- 102 - FOA V., BERTAZZI P.A.
Patologia da cloruro di vinile : stato attuale del problema.
Med. Lavoro, 1974, 65, 11-12, 401-420
- 103 - FOGEL M., VAJDA D., URAI L.
Seltene Form der Akroosteolyse.
Fortschr. Roentgenstr., 1959, 91, 243-248
- 104 - FRONGIA N., SPINAZZOLA A., BUCARELLI A.
Lesioni pulmonari sperimentali da inalazione prolungata di polveri di PVC
in ambiente di lavoro.
Med. Lavoro, 1974, 65, 9-10, 321-342
- 105 - FRUHLING L., GROS C.M., BATZENSCHLAGER A., DORNER M.
La maladie du thorotrast.
Ann. Med., 1956, 57, 5, 297-350 et Ann. Med., 1956, 57, 6, 408-486
- 106 - FUNES-CRAVIOTO F., LAMBERT B., LINDSTEN J., EHRENBURG L., NATARAJAN A.T.,
OSTERMAN-GOLKAR S.
Chromosome aberrations in workers exposed to vinyl chloride.
Lancet, 1975, 1, 459
- 107 - GAILLARD M.
L'acroostéolyse d'origine professionnelle.
Thèse Médecine Marseille, 1970, n° 162

- 86 - EDMONDS L.D., FALK H., NISSIM J.E.
Congenital malformations and vinylchloride.
Lancet, 1975, 2, 7944, 1098
- 87 - EDMONDSON H.A.
Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts.
Atlas of Tumor Pathology.
Armed Forces Institute of Pathology, 1958, 25, 139-141
Washington, D.C.
- 88 - ELMORE J.D., WONG J.L., LAUMBACK A.D., STREIPS U.N.
Vinyl chloride mutagenicity via the metabolites chlorooxirane and chloroacetaldehyde monomer hydrate.
Biochim. Biophys. Acta (N), 1976, 442, 3, 405 - 419
- 89 - FALK H., CLARK W.H., Jr, CARTER C.D., WAGGONER J.K., WAXWEILER R.J., STRINGER W.T.
Letter: Mortality among vinylchloride workers.
Lancet, 1974, 2, 7883, 784
- 90 - FALK H., CREECH J.L., HEATH C.W., JOHNSON M.N., KEY M.M.
Hepatic disease among workers at a vinyl chloride polymerisation plant.
J.A.M.A., 1974, 230, 1, 59-63
- 91 - FALK H., WAXWEILER R.J.
Epidemiological studies of vinyl chloride health effects in the United States.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 303-306
- 92 - FARBER E.
Pathogenesis of liver cancer.
Arch. Pathol., 1974, 98, 3, 145-148
- 93 - FIECHTNER J.J., REYES C.N.
Angiosarcoma of the liver in a rural population; four cases diagnosed in a 29-month period.
JAMA, 1976, 236, 15, 1704-1706
- 94 - FILATOVA V.S., GRONSBURG E.S.
Sanitarno - gigieniceskie usloviya truda v proizvodstve polikhlorvinilovoi smolyi i meryi ikh ozdorovleniya. (Conditions hygiéniques et sanitaires du travail dans la production des résines polyvinyliques et mesures pour leur amélioration).
Gig. Sanit., 1957, 22, 1, 38-42
I.N.R.S. Traduction 22-57
- 95 - FILATOVA V.S., BALAHONOVA L.I., GRONSBURG E.S.
Gigieniceskaya kharakteristika proizvodstva khloristovo. (Conditions hygiéniques dans la production du chlorure de vinyle).
Gig. Tr. Prof. Zaból., 1958, 2, 1, 6-9
- 96 - FILATOVA V.S., GRONSBURG E.S., BOBOCHKINA M.S.
Problèmes d'hygiène industrielle dans la production de chlorure de vinyle à partir de l'acétylène. (en russe).
Gig. Tr. Prof. Zaból., 1962, 6, 10-12

- 108 - GAY B.W., LONNEMAN W.A., BRIDBORD K., MORAN J.B.
Measurements of vinyl chloride from aerosol sprays,
Ann., N.Y., Acad. Sci., 1975, 246, 286-295
- 109 - GAUVAIN S.
Vinyl Chloride : introduction to the problem.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 275-277
- 110 - GEDIGK F., MULLER R., BECHTELSMEIMER H.
Morphology of liver damage among polyvinyl chloride workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 278-285
- 111 - GIACCAI L.
Familial and sporadic neurogenic acroosteolysis.
Acta Radiol., 1952, 38, 17-29
- 112 - GITSIOS C.T.
Acroosteolysis in PVC workers.
Med. Bull. Stand. Oil Co. (U.S.A.), 1971, 31, 1, 49-56
Traduction I.N.R.S. 18 B-72
- 113 - GOKEL J.M., LIEBEZEIT E., EDER M.
Hemangiosarcoma and hepatocellular carcinoma of the liver following vinyl
chloride exposure - A report of two cases.
Virchows Arch. A. Path. Anat. (and) Histol., 1976, 372, 3, 195-203
- 114 - GORDON A.E., THOMAS L.B., KENT G., CALANDRA J., BAHU R., POPPER H.
Hepatic angiosarcoma in man and rodents following prolonged exposure to
vinyl chloride.
Gastroenterology, 1974, 67, 4, A-17/794 (Abstract)
- 115 - GORHAM L.W., STOUT A.R.
Massive osteolysis. Its relation to hemangiomatose.
J. Bone Joint Surg., 1955, 37 A, 5, 985-1004
- 116 - GOTHE R., CALLERMAN C.J., EHRENBERG L., WACHMEISTER C.A.
Trapping with 3, 4 dichlorobenzethiol of reactive metabolites formed in
vitro from the carcinogen vinyl chloride.
Ambio, 1974, 3, 234-236
- 117 - GREEN T., HATHWAY D.E.
The biological fate in rats of vinyl chloride in relation to its oncogenicity.
Chem. Biol. Interac., 1975, 11, 6, 545-562
- 118 - GREIF S.
Vergiftungen bei Arbeiten mit Kunststoffen.
Wien. Med. Wschr., 1966, 116, 483-487
- 119 - GREIM H., BONSE G., RADWAN Z., REICHERT D., HENSCHLER D.
Mutagenicity in vitro and potential carcinogenicity of chlorinated ethylene-
nes as a function of metabolic oxirane formation.
Biochem. Pharmacol., 1975, 24, 2013-2017
- 120 - GRIGORESCU I., TOBA G.
Chorura de vinil - Aspecte de toxicologie industrială.
Revista de Chimie Roman (Roumanie), 1966, 17, 8, 499-501
Traduction I.N.R.S. : 68 - B 67 : le chlorure de vinyle. Sa transformation
dans l'organisme

- 121 - GUESS W.L., STETSON J.B.
Tissue reactions to organotin - stabilized polyvinyl chloride (PVC) catheters.
J.A.M.A., 1968, 204, 580-584
- 122 - HARNASCH H.
Die Akroosteolyse ein neues Krankheitsbild.
Fortschr. Roentgenstr., 1950, 72, 352-359
- 123 - HARRIS D.K.
Health problems in the manufacture and use of plastics.
Brit. J. Ind. Med., 1953, 10, 4, 255-268
- 124 - HARRIS D.K.
Some hazards in manufacture and use of plastics.
Brit. J. industr. Med. , 1959, 16, 3, 221-229
- 125 - HARRIS D.K., ADAMS W.G.F.
Acroosteolysis occurring in men engaged in the polymerization of vinyl chloride.
Brit. Med. J., 1967, 3, 712-714
- 126 - HAUSCHILD F.
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie - Leipzig, VEB Georg Thieme, 1961, 3^e edition
- 127 - HEATH C.W., KEY M.M.
Letter: Nation wide surveillance of angiosarcoma of the liver in the United States.
Arch. Environ. Health, 1974, 28, 6, 360
- 128 - HEATH C.W., FALK H., CREECH J.L.
Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 231-236
- 129 - HEFNER R.E., Jr, WATANABE P.G., GEHRING P.J.
Preliminary studies of the fate of inhaled vinyl chloride monomer in rats.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 135-148
- 130 - HENSCHLER D., BROSER F., HOPF H.C.
"Polyneuritis cranialis" durch Vergiftung mit chlorierten Acetylenen beim Umgang mit Vinylidenchlorid - Copolymeren.
Arch. Toxikol., 1970, 26, 62-75
- 131 - HERRELL W.E.
Acroosteolysis - A new disease.
Clinical Medicine, 1967, 74, 15-18
- 132 - HERVIEUX et TESSIER
Quelques observations d'exposition et d'intolérance aux dérivés vinyliques et aux résines éthoxyliques.
Arch. Mal. Prof., 1959, 20, 1, 61-63
- 133 - HESS E.V., SCHNEIDER H., ROUSH G.
Clinical studies in occupational acroosteolysis : a new disease.
Read before the 40 th meeting of the Central Society for Clinical Research, Chicago, Novembre 1967, (cité par HERREL, 1967)

- 134 - HOLMBERG B., MOLINA G.
The industrial toxicology of vinyl chloride - A review.
Work Environ. Health, 1974, 11, 138-144
- 135 - HORI M., KOBAYASHI Y., OTA Y.
Vinyl chloride monomer odor concentration.
Plastics Industry News, 1972, 18, 164-168
- 136 - HOUDAS Y., VAN den BUSSCHE F., DELVOYE A.M.
Les facteurs de la température cutanée. Applications aux explorations thermographiques.
Nouv. Presse Med., 1975, 4, 1, 38-47
- 137 - HUBERMAN E., BARTSCH H., SACHS L.
Mutation induction in chinese hamster V 79 cells by two vinyl chloride metabolites, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde.
Int. J. Cancer., 1975, 16, 639-644
- 138 - I.A.R.C. Internal Technical report n° 74/005 - Report of a working group on vinyl chloride. Lyon, 24-25 Juin 1974
- 139 - ISHAK K.G.
Mesenchymal tumors of the liver. Malignant hemangioendothelioma. (angiosarcoma).
Edit. : John Wiley and Sons. New-York, 1976, 286-298
- 140 - ITO T.
Recent advances in the study on the fine structure of the hepatic sinusoidal wall : a review.
Gunma Rep. Med. Sci. 1973, 6, 119-163
- 141 - JAEGER R.J., REYNOLDS E.S., CONOLLY R.B., MOLSEN M.T., SZABO S., MURPHY S.D.
Acute hepatic injury by vinyl chloride in rats pretreated with phenobarbital.
Nature, 1974, 252, 5485, 724-726
- 142 - JAEGER R.J.
Vinyl chloride monomer comments on its hepatotoxicity and interaction with 1,1-dichlorethylene. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 150-151
- 143 - JAYSON M.I.V., BAILEY A.J., BLACK C., LLOYD JONES K
Collagen studies in acroosteolysis.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 295-297
- 144 - JESSNER H.
Zum Erscheinungsbild der Akroosteolyse.
Fortschr. Roentgenstr., 1952, 77, 545-552
- 145 - JHAVERI S.S.
A case of cirrhosis and primary carcinoma of the liver in chronic industrial arsenical intoxication.
Brit. J. Indust. Med., 1959, 16, 248-50
- 146 - JOHNSON C.A.
Clinical management of workers exposed to vinyl chloride and polyvinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 313-319

- 147 - JOURDAN L.
Polymérisation en masse du chlorure de vinyle.
Chimie et Industrie - Génie Chimique, 1973, 106, 7, 475-477
- 148 - JUHE S., LANGE C.E.
Sklero-dermieartige Hautveränderungen, Raynaud-Syndrom und Akroosteolysen bei Arbeitern der PVC herstellenden Industrie.
Dtsch. Med. Wschr., 1972, 97, 49, 1922-1923
- 149 - JUHE S., VELTMAN G.
Zur Klinik der sog. Vinylchlorid-Krankheit -(Sklerodermie - "ähnliche Veränderungen bei Arbeitern der PVC herstellenden Industrie).
Medichem.
V.I. Internationales Symposium der Werksärzte der chemischen Industrie.
Ludwigshafen, 27-29 avril 1972, 267-276
- 150 - JUHE S., LANGE C.E., STEIN G., VELTMAN G.
Ueber die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit.
Dtsch. Med. Wschr., 1973, 98, 2034-7
- 151 - JUHE S., LANGE C.E., STEIN G., VELTMAN G.
Ueber die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit. (eine neue Berufskrankheit)
Berufsdermatosen, 1974, 22, 1, 4-22
- 152 - KAPPUS H., BOLT H.M., BUCHTER A., BOLT W.
Rat liver microsome catalyze covalent binding of ^{14} C - vinylchloride to macromolecules.
Nature (London), 1975, 257, 5522, 134-135
- 153 - KAPPUS H., BOLT H.M., BUCHTER A., BOLT W.
Liver microsomal Uptake of (^{14} C) vinyl chloride and transformation to protein alkylating metabolites in vitro.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1976, 37, 3, 461-471
- 154 - KELLY R.E.
Vinyl chloride and acroosteolysis.
J. Occup. Med., 1973, 15, 858
- 155 - KEPLINGER M.L., GOODE J.W., GORDON D.E., CALANDRA J.C.
Interim results of exposure rats, hamsters and mice to vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 219-224
- 156 - KERN W.H.
Letter. Vinyl chloride and liver tumors.
JAMA, 1974, 229, 10, 1286
- 157 - KEY M.M.
Occupational dermatitis from plastics.
J. Med. Assoc. Georgia., 1968, 57, 421
- 158 - KEY M.M.
Introductory remarks. (Toxicity of VC - PVC).
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 5
- 159 - KHRULEV M.V.
Propriétés toxicologiques du chlorure de vinyle. (en russe).
Gig. Tr. Prof. Zabol., 1960, 4, 15-16

- 160 - KIND P., HORNSTEIN O.P.
Akroosteopathia Ulcero-mutilans bei einem Kunststoffarbeiter.
Dtsch. Med. Wschr., 1975, 100, 18, 1001-1007
- 161 - KLEINSORGE M.
Akroosteolytische Erscheinungen der Osteomalacie.
Fortschr. Roentgenstr., 1950, 73, 471-475
- 162 - KNOLLE J., FOERSTER E., ROESSNER A., THEMANN H., HOEHN P., MEYER K.H.
Die nicht-zirrhotische portale Fibrose (hepatoportale Sklerose) nach chronischer Arsenvergiftung.
Dtsch. Med. Wschr., 1974, 99, 17, 903-908
- 163 - KNOTH W.
Die nicht-zirrhotische portale Fibrose (hepatoportale sklerose) nach chronischer Arsenvergiftung.
Dtsch. Med. Wschr., 1974, 99, 27, 1474
- 164 - KOLESKE J.C., WARTMAN L.H.
Poly (vinyl chloride) : its preparation and properties.
MacDonald Polymer Monographs, 1969, 49/50 Poland Street London W. 1
- 165 - KOVAC A., KURAJICA L., JURIC-RUZIC D., PARAC B.
Acropathia extremitatum in polymerisatione vinychloridi. Nova profesionalna bolest.
Lijecnicki Vjesnik (Yougoslavie), 1969, 91, 1, 5-17
Traduction I.N.R.S. - 26 - B - 70
- 166 - KRAMER C.G., MUTCHLER J.E.
The correlation of clinical and environmental measurements for workers exposed to vinyl chloride.
Amer. indust. Hyg. Assoc. J., 1972, 33, 1, 19-30
- 167 - KUBOTA J.
Occupational diseases in synthetic resin and fibre industries.
J. Sci. Labour, 1957, 33, 1-22
- 168 - KUDRJAVCEVA O.F.
Caractéristiques des modifications de l'électrocardiogramme chez des malades après intoxication chronique par le chlorure de vinyle. (en russe).
Gig. Tr. Prof. Zabol., 1970, 14, 8-10
- 169 - KWITTKEN J., TARTOW L.R.
Hemochromatosis and Kupffer-cell sarcoma with.
unusual localisation of iron.
J. Pathol., 1966, 92, 571-573
- 170 - LACHNIT V.
New aufgetretene Berufskrankheiten.
Wien. Med. Wschr., 1970, 120, 37, 620-625
- 171 - LADRAT J.H.
Contribution à l'étude de la toxicité d'un composé polyvinylique.
Thèse Doct. Vétérinaire - Toulouse, 1954, n° 12

- 172 - LAKY D., GOLGOTIU L., QUINTESCO M.
Modèles expérimentaux pour l'étude des hépatopathies chroniques. Les modifications du S.R.E. hépatique et général au cours de l'évolution des hépatopathies cirrhogènes.
Virchows Arch. A. Path. Anat., 1971, 353, 45-59
- 173 - LANGE C.E., JUHE S., STEIN G., VELTMAN G.
Die sogenannte Vinychloride - Krankheit - eine berufsbedingte Systemsklerose ?
Int. Arch. Arbeitsmed., 1974, 32, 1-2, 1-32
- 174 - LANGE C.E., JUHE S., VELTMAN G.
Ueber das Auftreten von Angiosarkomen der Leber bei zwei Arbeitern der PVC-herstellenden Industrie.
Dtsch Med. Wschr., 1974, 99, 1598-1599
- 175 - LANGE C.E., JUHE S., STEIN G., VELTMAN G.
Further results in polyvinyl chloride production workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 18-21
- 176 - LAROCHE D.
Les cancers par chlorure de vinyle.
Thèse Médecine Paris, 1975, n° 149
- 177 - LAROCHE G., HOCHFELD M.
Un cas d'acroosteolyse associée à un syndrome neuroendocrinien complexe.
Sem. Hop. Paris, 1948, 24, 984-991
- 178 - LASSITER D.V.
Recent approaches to the control of carcinogenic exposures. Case study 3, vinyl chloride - best available technology.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1976, 271, 176-178
- 179 - LATARJET R., TRUHAUT R., MALTONI C.,
Colloque scientifique sur le chlorure de vinyle monomère.
Communications Economiques et Sociales - Paris - 2 Mars 1976 - 76 pages
- 180 - LEE F.I., HARRY D.S.
Angiosarcoma of the liver in a vinyl-chloride worker.
Lancet, 1974, 1, 7870, 1316-1318
- 181 - LEE T.G., LAWRENCE A.G.
Angiosarcoma of the liver.
Ill. Med. J., 1974, 145, 324-325
- 182 - LEFAUX R.
Chimie et toxicologie des matières plastiques.
Compagnie Française d'Editions (PARIS), 1964.
- 183 - LEFEVRE M.J.
Diagnostic radiologique et évolution de cas d'acroostéolyse.
Medichem.
I - Internationales Symposium der Werksärzte der Chemischen Industrie.
Ludwigshafen, 27-29 Avril 1972, 260-266
- 184 - LEHMANN K.B., FLURY F.
Toxicology and hygiene of industrial solvents.
E.D. Williams and Wilkings Co - Baltimore, 1943, 170

- 185 - LEMAIGRE G., ACHOUR H.
Aspects anatomiques de la rate et du foie dans les splénomégalias dites cirrhogènes.
Ann. Gastroenterol. Hepatol, 1974, 10, 241-258
- 186 - LE MOAN G., CHAIGNEAU M.
Etude de la pyrolyse de matériaux en matières plastiques.
I - Polychlorure de Vinyle (P.V.C.)
Caractérisation d'éventuels composés toxiques volatils.
Ann. Pharm. Fr., 1969, 27, 2, 97-101
- 187 - LE MOAN G., CHAIGNEAU M.
Etude de la pyrolyse de matériaux en matières plastiques.
II - Polychlorure de Vinyle (P.V.C.)
Caractérisation de composés condensables.
Ann. Pharm. Fr., 1970, 28, 1, 39-40
- 188 - LEONG B.K., TORKELSON T.R.
Effects of repeated inhalation of vinyl bromide in laboratory animals with recommendations for industrial handling.
Am. Indust. Hyg. Assoc.J., 1970, 31, 1-11
- 189 - LESTER D., GREENBERG L.A., ADAMS W.R.
Effects of single and repeated exposures of humans and rats to vinyl chloride.
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., 1963, 24,3, 265-275
- 190 - LEVINSON C.
Risque professionnel : chlorure de Vinyle.
I.C.F., 1975, 129 p.
- 191 - LIEVRE J.A., GAMA G.
L'acroosteolyse.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1957, 73, 109-121
- 192 - LILIS R., ANDERSON H., NICHOLSON W.J., DAUM S., FISCHBEIN A.S., SELIKOFF I.J.
Prevalence of disease among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers.
Ann. N.Y., Acad. Sci., 1975, 246, 22-41

- 193 - LITTLE K.
What's in P.V.C.?
Lancet, 1968, 2, 7563, 351-352
- 194 - LLOYD J.W.
Angiosarcoma of the liver in vinyl chloride-polyvinylchloride workers.
J. Occup. Med., 1974, 16, 809
- 195 - LLOYD J.W.
Angiosarcoma of the liver in vinyl chloride/polyvinylchloride workers.
J. Occup. Med., 1975, 17, 5, 333-334
- 196 - LUDWIG J., HOFFMAN H.N.
Hemangiosarcoma of the liver. Spectrum of morphologic changes and clinical findings.
Mayo Clinic. Proc., 1975, 50, 255-263
- 197 - MAC CANN J., SIMMON V., STREITWIESER D., AMES B.N.
Mutagenicity of chloroacetaldehyde, a possible metabolic product of 1,2-dichloroethane (ethylene di-chloride), chloroethanol (ethylene-chlorhydrin), vinyl chloride and cyclophosphamide.
Proc. Nat. Acad. Sci., USA., 1975, 72, 3190-3193
- 198 - MAC CORD C.P.
A new occupational disease is born.
J. Occup. Med., 1970, 12, 6, 234
- 199 - MAC KINNON R.
VCM. vapour. The " panic " in perspective.
Occup. Saf. Health, 1974, 4, 8, 12-15
- 200 - MAC MAHON H.E., MURPHY A.S., BATES M.I.
Endothelial cell sarcoma of the liver following thorotrast injections.
Am.J. Pathol., 1947, 23, 585-611
- 201 - MAKK L., CREECH J.L., WHELAN J.G., JOHNSON M.N.
Liver damage and angiosarcoma in vinyl chloride workers. A systematic detection program.
J.A.M.A., 1974, 230, 1, 64-68
- 202 - MAKK L., DELORME F., CREECH J.L.
Angiosarcomes du foie chez des ouvriers ayant été en contact avec le chlorure de vinyle : épidémiologie et programme de recherches chez les ouvriers.
Un.Med.Can., 1975, 104, 12, 1833-1835
- 203 - MAKK L., DELORME F., CREECH J.L., OGDEN L., FADELL E.H., SONGSTER C.L., CLANTON J., JOHNSON M.N., CHRISTOPHERSON W.M.
Clinical and morphologic features of hepatic angiosarcoma in vinyl chloride workers.
Cancer, 1976, 37, 1, 149-163
- 204 - MALAVEILLE C., BARTSCH H., BARBIN A., CAMUS A.M., MONTESANO R., CROISY A., JAQUIGNON P.
Mutagenicity of vinylchloride, chloroethyleneoxide, chloroacetaldehyde, and chloroethanol.
Biochim. Biophys. Res. Commun., 1975, 63, 2, 363-370

- 205 - MALTONI C.
Angiosarcoma epatico in operai esposti a cloruro di vinile. Resoconto dei primi due casi riscontrati in Italia.
Med. Lavoro, 1974, 65, 11-12, 445-450
- 206 - MALTONI C., LEFEMINE G.
Le potenzialita dei saggi sperimentali nella predizione dei rischi oncogeni ambientali. Un esempio : il cloruro di vinile.
Accad. Naz. dei Lincei, Rend. Sci. Fis. Mat e Nat., 1974, 56, 3, 1-11
- 207 - MALTONI C., LEFEMINE G.
Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride ; I. Research plan and early results.
Environ. Res., 1974, 7, 3, 387-405
- 208 - MALTONI C., LEFEMINE G., CHIECO P., CARRETTI D.
La cancerogenesi ambientale e professionale : nuove prospettive alla luce della cancerogenesi da cloruro di vinile.
Gli Ospedali della Vita, 1974, 1, 5/6, 4-66
- 209 - MALTONI C., LEFEMINE G., CHIECO P., CARETTI D.
Vinyl chloride carcinogenesis : current results and perspectives.
Med. Lavoro, 1974, 65, 11-12, 421-444
- 210 - MALTONI C., LEFEMINE G.
Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride : current results.
Ann.N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 195-218
- 211 - MALTONI C., CILIBERTI A., GIANNI L., CHIECO P.
Insorgenza di angiosarcomi in ratti, in seguito a somministrazione per via orale di cloruro di vinile.
Gli Ospedali della Vita, 1975, 2, 1, 65-66
- 212 - MANCUSO T.F.
Comments for opening of discussion on " neoplastic effects ".
Ann.N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 251-257
- 213 - MARIN A., STRAUSS J., MICHIELS R., BENOIT J.P., BALTIE R., PIERRE C.
Acroostéolyse d'origine professionnelle.
Rev. Rhum., 1967, 34, 6, 340-351
- 214 - MARKOWITZ S.S., MAC DONALD C.J., FETHIERE W., KERZNER M.S.
Occupational acroosteolysis.
Arch. Derm., 1972, 106, 8, 219-223
- 215 - MARSTELLER H.J., LELBACH W.K., MÜLLER R., JÜHE S., LANGE C.E., ROHNER H.G., VELTMAN G.
Chronisch-toxische Leberschäden bei Arbeitern in der PVC-Produktion.
Dtšch. Med.Wschr., 1973, 98, 48, 2311-2314
- 216 - MARSTELLER H.J., LELBACH W.K., MÜLLER R., GEDIGK P.
Unusual splenomegalic liver disease as evidenced by peritoneoscopy and guided liver biopsy among polyvinyl chloride production workers.
Ann.N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 95-134

- 217 - MARTIN J.F., WAGGONER J.G., BERK P.D.
Persistence of vinyl chloride (V.C.) induced liver injury after
cessation of exposure.
Gastroenterology, 1974, 67, 4, A-37/814 (Abstract)
- 218 - MASTROMATTEO E., FISCHER A.M., CHRISTIE H., DANZIGER H.
Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals.
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., 1960, 21, 5, 394-398
- 219 - MASUDA Y.
Follow-up study on several workers who showed Raynaud's phenomenon
in a chemical plant.
Jap. J. Ind. Health, 1970, 12, 457
- 220 - MAUGH T.H.
Chemical carcinogenesis : a long-neglected field blossoms.
Science, 1974, 183, 4128, 940-944
- 221 - MEYERSON L.B., MEIER G.C.
Cutaneous lesions in acroosteolysis.
Arch. Derm., 1972, 106, 2, 224-227
- 222 - MIKKELSEN W.I., EDMONDSON H.A., PETERS R.L., REDEKER A.G.,
REYNOLDS T.B.
Extra-and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis
(hepatoportal sclerosis).
Ann. Surg., 1965, 162, 4, 602-620
- 223 - MILLER A.
Pulmonary function defects in non smoking vinyl chloride workers.
Environ. Health Perspect., 1975, 11, 247-250
- 224 - MILLER A., TIERSTEIN A.S., CHUANG M., SELIKOFF I.J., WARSHAW R.
Changes in pulmonary function in workers exposed to vinyl chloride
and polyvinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 42-52
- 225 - MISGELD V., STOLPMANN H.J., SCHULTE S.
Zur Intoxikation durch Vinylchlorid - Polymerisate und/oder deren
Begleitstoffe.
Z Haut-Geschl Kr, 1973, 48, 11, 425-436
- 226 - MONSON R.R., PETERS J.M., JOHNSON M.N.
Proportional mortality among vinyl chloride workers.
Lancet, 1974, 2, 7877, 397-398
- 227 - MONSON R.R.
Letter : Proportional mortality among vinyl chloride workers.
Lancet, 1974, 2, 848
- 228 - MORATI R.P.
De l'acropathie des " polycleaners ". (A propos d'un cas d'acro-
pathie polyvinylque professionnelle observé dans la région
grenobloise).
Thèse Méd., Grenoble, 1970, n°38.

- 229 - MORRIS G.E.
Vinyl plastics, their dermatological and chemical aspects.
Arch. Indust. Hyg. Occup.Med., 1958, 8, 535-539
- 230 - MORRIS J.S., HTUT T., READ A.E.
Scleroderma and portal hypertension.
Ann. Rheumatic Diseases, 1972, 31, 316-318
- 231 - MORRIS J.S., SCHMID M., NEWMAN S., SCHEUER P.J., PATH M.R.C.,
SHERLOCK S.
Arsenic and non cirrhotic portal hypertension.
Gastroenterology, 1974, 66, 1, 86-94
- 232 - MOULIN G., RETY J., PALIARD P., VOUILLON G.
Aspects sclérodermiques de l'acroostéolyse professionnelle.
(polymérisation du chlorure de vinyle)
Bull. Soc. Fr.Dermatol.Syphil., 1972, 79, 5, 480
- 233 - MOULIN G., RETY J., PALIARD P., VOUILLON G., GUTTIN G.
Aspects sclérodermiques de l'acroostéolyse professionnelle
(polymérisation du chlorure de vinyle).
Ann. Dermatol. Syphiligr., 1974, 101, 1, 33-44
- 234 - NICHOLSON W.J., HAMMOND E.C., SEIDMAN H., SELIKOFF I.J.
Mortality experience of a cohort of vinyl chloride-polyvinyl
chloride workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 225-230
- 235 - NIKONOROW M., MAZUR H., PIEKACZ H.
Effect of orally administered plastizicers and polyvinyl chloride
stabilizers in the rat.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1973, 26, 2, 253-259
- 236 - NOLAN J.P., ALI M.V.
Letter : Kupffer cells and cirrhosis.
Lancet, 1975, 1, 7904, 449
- 237 - NUMANO F., KATSU K., KITTA T., SHIMAMOTO.T.
Banti-like syndrome induced by estrogen and cholesterol.
Acta Hepatosplenol., 1969, 16, 77-85
- 238 - OKUDA K., PETERS R.L.
Malignant hemangioendothelioma (angiosarcoma) in hepatocellular
carcinoma.
John Wiley and Sons Ed. New-York-London-Sidney-Toronto-, 1976,
Ch. 12, 286-298
- 239 - O'MARA M.M., CRIDER L.B., DANIEL R.L.
Combustion products from vinyl chloride monomer.
Amer. Industr. Hyg. Assoc. J., 1971, 32, 3, 153-156
- 240 - OSTER R.H., CARR C.J., KRANTZ J.C.
Anesthesia : XXVII . Narcosis with vinyl chloride.
Anesthesiology, 1947, 8, 359-361

- 241 - OTT M.G., LANGNER R.R., HOLDER B.B.
Vinyl chloride exposure in a controlled industrial environment.
A long-term mortality experience in 594 employees.
Arch. Environ Health, 1975, 30, 7, 333-339
- 242 - PAGE M., THERIAULT L, DELORME F.
Elevated C.E.A. levels in polyvinyl chloride workers.
Biomédecine, 1976, 25, 8, 279
- 243 - PARMEGGIANI L., SASSI C.
Rischi e patologia professionale nella produzione e nella lavorazione
di alcune materie plastiche.
Med. Lavoro, 1955, 46, 14 - 19
- 244 - PATTY F.A., YANT W.P., WAITE C.P.
Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial
organic compounds. 5. Vinyl chloride.
Public Health Rep., 1930, 45, 1963 - 1971
- 245 - PEOPLES A.S., LEAKE C.D.
The anesthetic action of vinyl chloride.
J. Pharmacol Exp. Ther., 1933, 48, 284
- 246 - PERKEL G., MAZZOCCHI A., BELICZKY L.
Surveillance of workers with history of exposure to vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 311 - 312
- 247 - PIALAT J., PASQUIER B., PAHN M., KOPP N.
Pathologie hépatique du chlorure de vinyle monomère. (huit observa-
tions anatomo-cliniques personnelles).
Arch. Ana. Path. (à paraître).
- 248 - PIZON P.
Les conséquences des explorations radiologiques par le thorium.
Presse Méd., 1969, 77, 7, 181 - 182
- 249 - POPPER H.
The heuristic importance of environmental pathology. Lessons from
the vinyl chloride problem.
Arch. Pathol., 1975, 99, 2, 69 - 71
- 250 - POPPER H., THOMAS L.B.
Alterations of liver and spleen among workers exposed to vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 172 - 194
- 251 - POTTER H.R.
Vinyl chloride, Part. I
Food Cosmet. Toxicol., 1976, 14, 4, 347 - 349
- 252 - PRENDERGAST J.A., JONES R.A., JENKINS L.J., SIEGEL J.
Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichlore-
thylène, carbon tetrachloride, 1,1,1 trichloroethane, dichlorodifluo-
romethane, 1,1 dichloréthylène.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1967, 10, 270 - 282

- 253 - PRESTON B.J., LLOYD JONES K., GRAINGER R.G.
Clinical aspects of vinyl chloride disease. Acroosteolysis.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 284-286
- 254 - PREUSSMAN R.
Carcinogenic action of vinyl chloride in man and experimental animals.
Hippokrates, 1974, 45, 4, 507-508
- 255 - PRODAN L., SUCIU I., PISLARU V., ILEA E., PASCU L.
Expérimental acute toxicity of vinyl chloride (monochloroethene).
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 154-158
- 256 - PRODAN L., SUCIU I., PISLARU V., ILEA E., PASCU L.
Experimental chronic poisoning with vinyl chloride (monochloroethene).
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 159-163
- 257 - PURCHASE I.F.H., WILLIAMSON K.S.
letter. Proportional mortality among vinyl chloride workers.
Lancet, 1974, 2, 7880, 591-592
- 258 - PURCHASE I.F.H., RICHARDSON C.R., ANDERSON D.
Chromosomal and dominant lethal effects of vinyl chloride.
Lancet, 1975, 2, 410-411
- 259 - PURCHASE I.F.H., RICHARDSON C.R., ANDERSON D.
Chromosomal effects in peripheral lymphocytes.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 290-292
- 260 - PUSHIN G.A.
O porashenii petscheni i scheltschnyich putei u rabotschich zanyatich
w proizvodstive nekatoryich widow plastmass. (Affections du foie et
des voies biliaires chez les travailleurs affectés à la production de
quelques types de plastiques).
Sov. Med., 1965, 28, 2, 132-135
- 261 - RADWAN Z., HENSCHLER D.
Uptake and metabolism of vinyl chloride in the isolated perfused rat
liver preparation.
Naunyn. Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1975, 287, Suppl.
R 100
- 262 - RAMAZZINI B.
Vinyl chloride : the carcinogenic risk.
Brit. Med. J., 1976, 2, 6028, 134-135
- 263 - RANNUG U., JOHANSSON A., RAMEL C., WACHTMEISTER C.A.
The mutagenicity of vinyl chloride after metabolic activation.
Ambio, 1974, 3, 194-197
- 264 - RAVAUULT P.P., ROCHE L., LEJEUNE E., GRANDMOTTET P.
les ostéopathies toxiques.
Rev. Rhum., 1959, 26, 382-393

- 265 - RAVIER E., DITER J.M., PIALAT J.
Un cas d'angiosarcome hépatique chez un ouvrier exposé au chlorure de vinyle monomère. (Communication présentée à la Société de Médecine du Travail et d'Ergonomie de Lyon, séance du 13 décembre 1974).
Arch. Mal. Prof., 1975, 36, 3, 171-177
- 266 - REGELSON W., KIM U., OSPINA J., HOLLAND J.F.
Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution.
Cancer, 1968, 21, 514-522
- 267 - REGER R.B.
Letter. Vinyl chloride and its polymers.
J. Occup. Med., 1974, 16, 12, 772-773
- 268 - REGNAULT
Justus Liebig's Ann. Chem., 1835, 14, 22
- 269 - RENEVA T.G., AVERIYANOVA O.S.
Pathogénie des altérations hépatobiliaires chez les travailleurs de l'industrie des plastiques. (en russe)
Gig. Tr. Prof. Zabol., 1972, 16, 28-30
- 270 - RETY J., LAZARD P., BERROD J., SCHMITT M.
Apport de la thermographie infra-rouge au diagnostic et à la surveillance des affections consécutives aux opérations de polymérisation du chlorure de vinyle. Tableau n° 52 (acroostéolyse) des maladies professionnelles.
Arch. Mal. Prof., 1974, 35, 7-8, 733-738
- 271 - RETY J., SAUVAGE, TUAILLON, HABRARD
Le troisième cas d'angiosarcome hépatique chez un ouvrier du chlorure de vinyle.
Arch. Mal. Prof., 1976, 37, 6, 551-555
- 272 - REY A.
Contribution à l'étude des hémangio-endothéliomes malins du foie.
Thèse Médecine Lyon, 1955, n°156
- 273 - REYNOLDS E.S., MOSLEN M.T., SZABO S., JAEGER R.J., MURPHY S.D.
Hepatotoxicity of vinyl chloride and 1,1-dichloroethylene. Role of mixed function oxidase system.
Am. J. Pathol., 1975, 81, 1, 219-236
- 274 - RICHARDS R.J.
Biological reactivity of PVC dust.
Nature, 1975, 256, 5519, 664-665
- 275 - ROBINSON J.S., THOMPSON J.M., BELCHER R., STEPHEN W.I.
Vinyl chloride : the carcinogenic risk (letter).
Brit. Med. J., 1976, 2, 6039, 815
- 276 - ROE F.J., DUKES C.E., MITCHLEY B.C.V.
Sarcomas at the site of implantation of a polynivyl plastic sponge : incidence reduced by use of thin implants.
Biochem. Pharmacol., 1967, 16, 647-650

- 277 - ROE F.J.
Letter : Vinyl chloride and cancer.
Brit. Med. J., 1974, 2, 5911, 176
- 278 - ROLAND J., ORCEL L., MOLAS G., SCOTTO J.
Deux cas d'hémangiosarcome du foie, discussion nosologique.
Sem. Hop. Paris, 1968, 44, 19, 920-927
- 279 - ROSS J.M.
A case illustrating the effect of prolonged action of radium.
J. Path. Bact., 1932, 35, 2, 899-912
- 280 - ROTH F.
Arsen-Leber-Tumoren : Hemangioendotheliom.
Z. Krebsforsch, 1957, 61, 468-503
- 281 - ROTH F.
Zur Pathologie der chronischen Arsenvergiftung.
Zentralbl. Allg. Pathol., 1959, 100, 529-530
- 282 - ROWE V.K.
Experience in industrial exposure control.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 306-310
- 283 - SAKABE H.
Bone lesions among polyvinyl chloride production workers in Japan.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 78-79
- 284 - SALMON A.G.
Cytochrome P-450 and the metabolism of vinyl chloride.
Cancer Lett., 1976, 2, 2, 109-113
- 285 - SAPORTA L.
Manifestations et signes articulaires des sclerodermies.
Thèse Médecine, Paris, 1965, n° 763
- 286 - SCHAUMANN O.
Ueber die Herzwirkung einiger Inhalationsnarkotica.
Medizin und Chemie, 1934, 2, 139
- 287 - SCHMITT M.
Thermographie médicale. Principe et conduite pratique.
Cah. Med. Lyon, 1975, 51, 21, 1203-1206
- 288 - SCHMITT M.
Thermographie médicale. Indications et résultats : pathologie vasculaire, dermatologie, rhumatologie, divers.
Cah. Med. Lyon, 1975, 51, 24, 1383-1388

- 289 - SCHNEIDERMAN M. A., MANTEL N., BROWN C.C.
From mouse to man.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 237-248
- 290 - SCHOTTEK W.
Zur Toxikologie des Vinylchlorids.
Chem. Techn., 1969, 21, 11, 708-711
Traduction INRS n° 202-A-71
- 291 - SCHWEITZER G.E.
Environmental concerns beyond the workplace.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 296-302
- 292 - SCHWEITZER G.E.
Public health implications of components of plastics manufacture.
Regulatory aspects and research needs.
Environ. Health. Perspect., 1975, 11, 225-226
- 293 - SHAHIN M.
The non-mutagenicity and recombino-genicity of vinyl chloride in the
absence of metabolic activation.
Mutat. Res., 1976, 40, 3, 269-272
- 294 - SMITH P.M., WILLIAMS DMJ.
Vinyl chloride and cirrhosis.
Digestion, 1974, 10, 321-322
- 295 - SMITH P.M., WILLIAMS DMJ., CROSSLEY I.R.
Proceedings : portal hypertension induced by V.C.
Gut, 1975, 16, 5, 402-403
- 296 - SMITH P.M., CROSSLEY I.R., WILLIAMS DMJ.
Portal hypertension in vinyl chloride production workers.
Lancet, 1976, 2, 7986, 602-604
- 297 - SMYTH H.F., WEILL C.S.
Chronic oral toxicity to rats of a vinyl chloride-vinyl acetate co-
polymer.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1966, 9, 3, 501-504
- 298 - SONNECK H.J.
Berufsbedingte Hautschäden durch Polyvinylchlorid.
Berufsdermatosen, 1962, 10, 1, 38-43
- 299 - STEIN G., JÜHE S., LANGE C.E., VELTMAN G.
Bandfoermige Osteolysen in den End-phalangen des Handskeletts.
Fortschr. Röntgenstr., 1973, 118, 1, 60-63
- 300 - STEIN G., JÜHE S., LANGE C.E., VELTMAN G.
Skelettveränderungen bei der sogenannten Vinylchlorid-Krankheit.
Roentgenblaetter, 1973, 26, 350-355

- 301 - STEWART J.D., WILLIAMS D.M., MAC LACHLAN M.S.F.
Acroosteolysis in a polyvinyl chloride worker with an atypical industrial history.
J. Soc. Occup. Med., 1975, 25, 103-109
- 302 - STULOVA E.A.
Caractéristiques de la thermorégulation dans l'intoxication chronique par le chlorure de vinyle. (en russe)
Gig. Tr. Prof. Zabol, 1973, 3, 53-55
- 303 - SUCIU I., DREJMAN I., VALASKAI M.
Contributii la studiul imbolnavirilor produse de clorura de vinil.
Med. Intern., 1963, 15, 8, 967-978
- 304 - SUCIU I., DREJMAN I., VALASKAI M.
Etude des maladies dues au chlorure de vinyle.
Med. Lavoro, 1967, 58, 4, 261-271
- 305 - SUCIU I., ILEA E., FRITS T., VALASKAI C., PASCU L.
Hypertension artérielle et syndrome de Raynaud chez les ouvriers occupés à la fabrication du polychlorure de vinyle.
Medichem. I. Internationales Symposium der Werkaerzte der chemischen Industrie, Ludwigshafen, 27-29 avril 1972, 520-526
- 306 - SUCIU I., PRODAN L., ILEA E., PADURARU A., PASCU L.
Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 53-69
- 307 - SUGAHARA K., SHIRAKURA T., KAWANO N., KINO I.
Primary malignant hemangioendothelioma of the liver. Report of a successful case of resection and review of the japanese literature.
Am. J. Gastroenterol., 1974, 62, 3, 240-244
- 308 - SUSSMAN E.B., NYDICK I., GRAY G.F.
Hemangioendothelial sarcoma of the liver and hemochromatosis.
Arch. Pathol., 1974, 97, 39-42
- 309 - SZENDE B., LAPIS K., NEMES A., PINTER A.
Pneumoconiosis caused by the inhalation of polyvinylchloride dust.
Med. Lavoro, 1970, 61, 8-9, 433-436
- 310 - TABERSHAW I.R., GAFFEY W.R.
Mortality study of workers in the manufacture of vinyl chloride and its polymers.
J. Occup. Med., 1974, 16, 8, 509-518
- 311 - TAKEUCHI Y., MABUCHI C.
A case of occupational acroosteolysis presumably caused by vinyl chloride.
Japanese J. Indust. Health, 1973, 15, 4, 385-394
- 312 - TANDON B.N., LAKSHMINARAYANAN R., BHARGAVA N.C., NAYAK N.C., SAMA S.K.
Ultrastructure of the liver in non-cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension.
Gut, 1970, 11, 905-913

- 313 - TANIMURA A., TANAKA T., YAMAMOTO H., NAKASHIMA T., HAMADA M., TSUZI Y., KAKU H.
An autopsy case of malignant hemangioendothelioma of the liver.
Acta Path. Jap., 1974, 24, 1, 131-139
- 314 - TARGE-GUTTIN G.
Contribution à l'étude de l'acroostéolyse professionnelle.
Thèse Médecine, Lyon, 1974, n° 14
- 315 - TAYLOR KJW., WILLIAMS DMJ., SMITH P.M.
Grey-scale ultrasonography for monitoring industrial exposure to hepatotoxic agents.
Lancet, 1975, 1, 1222-1224
- 316 - TAYLOR K.J.W., BARRETT JJ., WILLIAMS DMJ., SMITH P.M., DUCK B.W.
Preliminary results of grey-scale ultrasonography in the detection of vinyl chloride related liver and spleen disease.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 292-295
- 317 - THEVENARD
L'acropathie ulceromutilante familiale.
Rev. Neurol., 1942, 74, 7-8, 193-212
- 318 - THIBIERGE G., WEISSENBAACH R.J.
Concrétions calcaires sous-cutanées et sclerodermie.
Ann. Dermatol. Syphiligr., 1911, 42, 129
- 319 - THIESS A.M., VERSEN P.
Arbeitsmedizinische Gedanken zur sogenannten "Vinylchloriderkrankung".
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin, 1974, 9, 7, 146-148
- 320 - THIESS A.M.
Werksaertztliche Vorsorge und technische Schutzmassnahmen in PVC-herstellenden Betrieben.
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Proeventivmedizin, 1974, 9, 12, 276-280
- 321 - THIVOLET J., RETY J., PERROT H.
Acroostéolyse des nettoyeurs d'autoclaves.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr., 1974, n° 3, 81, 312-313
- 322 - THOMAS L.B., POPPER H.
Pathology of angiosarcoma of the liver among vinylchloride-polyvinyl chloride workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 268-277
- 323 - THOMAS L.B., POPPER H., BERK P.D., SELIKOFF I., FALK H.
Vinyl-chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) to angiosarcomas.
N. Engl. J. Med., 1975, 292, 1, 17-22
- 324 - TORKELSON T.R., OYEN F., ROWE V.K.
The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals.
Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., 1961, 22, 5, 354-361

- 325 - TRIBUKH S.L., TIKHOMIROVA N.P., LEVINA S.V., KOZLOV L.A.
Usloviya truda i meropriyatiya po ikh ozdorovleniyu pri proizvodstve i izpol'zovanii khlorovinilovykh plasticeskikh mass. (Conditions de travail et mesures de prévention dans la production et l'utilisation de plastiques à base de chlorure de vinyle).
Gig. Sanit., 1949, 10, 38-40
- 326 - TRICHE T., NANBA K., ISHAK K.
Hepatic ultrastructural changes in vinyl chloride workers.
Clin. Res., 1975, 23, 259-275
- 327 - TROTEL-SABATIER J.
Contribution à l'étude de l'acroostéolyse.
Thèse, Médecine, Paris, 1957, n° 392
- 328 - TRUELL J.E., PECK S.D., REIQUM C.W.
Hemangiosarcoma of the liver complicated by disseminated intravascular coagulation. A case report.
Gastroenterology, 1973, 65, 936-942
- 329 - VAN DUUREN B.L.
On the possible mechanism of carcinogenic action of vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 258-267
- 330 - VAN ESCH G.J., VAN LOGTEN M.J.
Vinyl chloride a report of a european assessment.
Toxicology, 1975, 4, 1, 1-4
- 331 - VAN LIEROP J.B.H., STEK W.
Analysis of vinyl chloride in food simulants at low parts per billion levels by mass fragmentography.
J. Chromatogr., 1976, 128, 1, 183-187
- 332 - VARAY A.
Formes cliniques et pathogénie de la maladie de Banti.
Ann. Gastroenterol. Hepatol., 1974, 10, 3, 227-240
- 333 - VAZIN A.N., PLOKHOVA E.I.
Effets pathogènes de l'exposition chronique de lapins au chlorure de vinyle. (en russe)
Farmakol.Toksikol., 1968, 31, 3, 369-372
- 334 - VAZIN A.N., PLOKHOVA E.I.
Modifications de l'activité cardiaque chez des rats exposés de façon chronique au chlorure de vinyle. (en russe).
Farmakol.Toksikol., 1969, 32, 2, 320-322
- 335 - VELTMAN G., LANGE C.E., JÜHE S., STEIN G., BACHNER U.
Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 6-17
- 336 - VERTKIN J.I., MAMONTOV J.R.
L'état des bronches et des poumons chez les travailleurs employés à la fabrication d'articles en polychlorure de vinyle. (en russe).
Gig. Tr. Prof. Zabol., 1970, 14, 29-32

- 337 - VIALLET A., GUILLAUME E., COTE J., LEGARE A., LAVOIE P.
Présinusoidal portal hypertension following chronic arsenic intoxication.
Gastroenterology, 1972, 62, 177 (abstracts)
- 338 - VIOLA P.L.
Pathology of vinylchloride
XVI International Congress on Occupational Health, Tokyo, septembre 1969,
C.R. 296-297 (abstr. R2-03)
- 339 - VIOLA P.L.
Pathology of vinyl chloride.
Med. Lavoro, 1970, 61, 3, 174-180
- 340 - VIOLA P.L.
Cancerogenic effect of vinyl chloride.
10th International Cancer Congress, Houston, (mai 1970). Session 3.
Chemical Carcinogenesis: various chemicals proceed. 29.
- 341 - VIOLA P.L., BIGOTTI A., CAPUTO A.
Oncogenic response of rat skin, 1 ngs, and bones to vinyl chloride.
Cancer Res., 1971, 31, 516-522
- 342 - VIOLA P.L.
La malattia da cloruro di vinile.
Med. Lavoro, 1974, 65, 3-4, 81-99
- 343 - VISFELDT J., POULSEN H.
On the histopathology of liver and liver tumours in thorium-dioxide patients.
Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1972, 80, 97-108
- 344 - VITTET A.
Contribution à l'étude de l'acroosteolyse (à propos de 5 cas nouveaux).
Thèse Médecine, Lyon, 1963, n° 151
- 345 - VOLKHEIMER G.
Hematogenous dissemination of ingested polyvinyl chloride particles.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 164-171
- 346 - VON OETTINGEN W.F.
The halogenated hydrocarbons, toxicity and potential dangers.
U.S. Public Health Service. (1933) Publication n° 411 Government
Printings Office Washington D.C.
- 347 - WADER B.
Solvents and scleroderma.
Lancet, 1965, 2, 436-437
- 348 - WAGNER E.R., MUELDER W.W.
A procedure for preparing 14c. labeled vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 152-153

- 349 - WALKER A.E.
Clinical aspects of vinylchloride disease : skin.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 286-289
- 350 - WARD A.M.
Evidence of an immune complex disorder in vinyl chloride workers.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 289-290
- 351 - WARD A.M., UDNOON S., WATKINS J., WALKER A.E., DARKE C.S.
Immunological mechanisms in the pathogenesis of vinyl chloride disease.
Brit. Med. J., 1976, 1, 936-938
- 352 - WATANABE P.G., HEFNER R.E.J., GEHRING P.J.
Vinyl chloride-induced depression of hepatic non-protein sulfhydryl content and effects on bromosulphalein (BSP) clearance in rats.
Toxicology, 1976, 6, 1, 1-8
- 353 - WATANABE P.G., MAC GOWAN G.R., GEHRING P.J.
Fate of (14c) vinyl chloride after single oral administration in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1976, 36, 2, 339-352
- 354 - WATANABE P.G., MAC GOWAN G.R., MADRID E.O., GEHRING P.J.
Fate of (14c) vinyl chloride following inhalation exposure in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1976, 37, 1, 49-59
- 355 - WAXWEILER R.J., STRINGER W., WAGGONER J.K., JONES J., FALK H., CARTER C.
Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1976, 271, 40-48
- 356 - WEICHARDT H.
Die Hautgefaehrung in der Kunststoffindustrie.
Berufsdermatosen, 1970, 18, 25-34
- 357 - WEILAND H.
Ein Beitrag zur Kenntnis der Akroosteolyse.
Fortschr. Roentgenstr., 1952, 77, 193-198
- 358 - WEINBREN K.
Histopathology of liver lesions associated with exposure to vinyl chloride monomer.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 299-303
- 359 - WELFLING J., STRAUSS J.
Acroosteolyses et syndromes de Raynaud d'origine professionnelle.
L'acroosteolyse des monomères vinyliques. Le syndrome de Raynaud des vibrations.
L'actualité rhumatologique, 1968, 67-73. L'Expansion Edit.
- 360 - WILLIAMS DMJ., TAYLOR KJW., CROSSLEY I.R., SMITH P.M., DUCK B.W.
Presymptomatic detection of liver changes in vinyl chloride monomer workers.
Digestion, 1975, 12, 362

- 361 - WILLIAMS DMJ., SMITH P.M., TAYLOR KJW., CROSSLEY I.R., DUCK B.W.
Monitoring liver disorders in vinyl chloride monomer workers using
greyscale ultrasonography.
Brit. J. Indust. Med., 1976, 33, 3, 152-157
- 362 - WILLIAMSON K.S.
Review of animal studies.
Proc. Roy. Soc. Med., 1976, 69, 281-283
- 363 - WILSON R.H., MAC CORMICK W.E., TATUM C.F., CREECH J.L.
Occupational acroosteolysis. Report of 31 cases.
J.A.M.A., 1967, 201, 8, 577-581
- 364 - WYATT R.H., KOTCHEN J.M., HOCHSTRASSER D.L., BUCHANAN J.W., CAMPBELL D.R.,
SLAUGHTER J.C., DOLL A.H.
An epidemiologic study of blood screening tests and illness histories
among chemical workers involved in the manufacture of polyvinylchloride.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 246, 80-87
- 365 - ZIMMERMANN H., ECK H.
Zur pathologischen Anatomie der Vinylchlorid-Krankheit.
Virchows Arch. A. Path. Anat. Histol., 1975, 368, 51-59
- ANONYMES :
- 366 - Vinyl chloride (chloroethylene, chloroéthène) $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$
Hygienic Guide Series. Amer. ind. Hyg. Assoc. J., 1964, 25, 4, 421-423
- 367 - Chlorure de vinyle. $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$
Informations Chimie, 1974, 137, 104-117
- 368 - Chlorure de polyvinyle.
Informations Chimie, 1974, 138, 125-137
- 369 - More Facts on vinyl chloride and cancer.
Med. J., 1974, 4, 5943, 486-487
- 370 - Vinyl chloride monomer : Advisory note for the guidance of PVC proces-
sors.
Published by Cheminal Industries Association Ltd, Alembic House,
93 Albert Embankment, London. SE1 7 TU, june 12, 1974.
- 371 - Editorial : Vinyl chloride and cancer.
Brit. Med. J., 1974, 1, 5908, 590-591
- 372 - Vinyl chloride, PVC, and Cancer.
Lancet, 1974, 1, 7870, 1323-1324

- 373 - Le chlorure de vinyle, une bombe pour le foie.
Concours Médical, 1974, 32, Suppl., 8
- 374 - Exposure to vinyl chloride. Occupational safety and health standards.
Department of Labor. Occupational safety and Health Administration.
Federal Register : October 4, 1974, Washington 39, 194, part.II,
35890-35898.
- 375 - PH., TH.
Plastique et cancer du foie.
Nouv. Presse Med., 1974, 3, 34, 2148
- 376 - Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsor-
geuntersuchungen.
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin, 1974, 9, 10,
226-229
- 377 - VC/PVC : Massnahmen zum Gesundheitsschutz.
Verband Kunststoffherzeugende Industrie eV (VKE) 6, Frankfurt/Main,
Karlstrasse 21, 12 november 1974, 31p.
- 378 - Medical news. How hazardous to health is vinyl chloride ?
J.A.M.A., 1974, 228, 11, 1 p, 1355, 1363, 1364
- 379 - Angiosarcoma of the liver in vinyl chloride-polyvinylchloride workers.
J. Occup. Med., 1974, 16, 12, 809.
- 380 - Editorial : Vinyl chloride and cancer.
Canad. Med. Assoc. J., 1975, 112, 3, 269-70
- 381 - Chlorure de polyvinyle. Cancer.
Nouv. Presse Med., 1975, 4, 628
- 382 - Lésions hépatiques et angiosarcomes chez les travailleurs du chlorure
de vinyle.
Nouv. Presse Med., 1975, 4, 849-850

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I - HISTORIQUE.....	3
II MATERIEL ET METHODES D'ETUDE.....	9
III TECHNOLOGIE - PRODUIT RESPONSABLE - EXPOSITION PROFESSIONNELLE.....	15
1. CHLORURE DE VINYLE.....	16
1.1. Historique - Production.....	16
1.2. Caractéristiques chimiques et physiques.....	17
1.3. Fabrication du C.V.....	18
1.3.1. Procédés de laboratoire.....	18
1.3.2. Procédés industriels.....	19
1.3.3. Caractéristiques techniques des ateliers de synthèse du C.V.....	22
1.4. Les impuretés du C.V.....	22
1.5. Utilisations du C.V.....	23
2. POLYMERISATION DU C.V. ET DEVENIR DES POLYMERES.....	24
2.1. Historique et tonnages.....	24
2.2. Techniques de polymérisation.....	25
2.2.1. Principes généraux de polymérisation.....	25
2.2.2. Applications industrielles.....	26
2.2.2.1. Equipement matériel.....	26
2.2.2.2. Protocoles opératoires général.....	28
2.2.2.3. Les différents procédés industriels.....	33
2.3. P.C.V. Propriétés physicochimiques - transformation - Utilisations.....	37
3. EXPOSITION PROFESSIONNELLE.....	40
3.1. Les substances en cause	40
3.2. Les sources de pollution par le C.V.....	42
3.3. Niveaux de pollution des ateliers par le C.V.....	49
3.4. Importance de l'exposition professionnelle au C.V. aux différents postes de travail.....	54

4. RISQUES DE CONTAMINATION EXTRAPROFESSIONNELLE	59
 IV - TOXICITE EXPERIMENTALE DU C.V.	 61
1. TOXICITE AIGUE	62
2. TOXICITE CHRONIQUE	65
3. EFFETS A LONG TERME. POUVOIR CANCEROGENE ET MUTAGENE DU C.V..	69
3.1. Les travaux de VIOLA et coll.....	70
3.2. Les expérimentations de MALTONI et coll.	71
3.3. Confirmation par d'autres expérimentations de l'action cancérogène et mutagène du C.V.	76
 V - TOXICITE DU C.V. CHEZ L'HOMME	 77
1. TOXICITE AIGUE	78
1.1. Action locale	78
1.2. Action par inhalation	78
2. TOXICITE CHRONIQUE	84
2.1. Les acrosyndromes	84
2.1.1. Nombre de cas connus	84
2.1.2. Etiologie	86
2.1.3. Modes de début de la maladie	92
2.1.4. Les troubles vasculaires	94
2.1.4.1. Signes fonctionnels et signes cliniques	94
2.1.4.2. Les examens paracliniques	98
2.1.4.3. Apport de la thermométrie et de la thermographie cutanée	99
2.1.4.4. L'examen du fond d'oeil	105
2.1.5. Les atteintes cutanées	113
2.1.5.1. L'infiltration sclérodermiforme des téguments	113
2.1.5.2. Les nodules sous-cutanés	115
2.1.5.3. Raccourcissement et élargissement pseudohippocratiques des phalangettes et des ongles	117
2.1.5.4. Formes particulières	118
2.1.5.5. Les données histologiques	119
2.1.6. Les atteintes osseuses	122
2.1.6.1. Les signes cliniques	122
2.1.6.2. Les signes radiologiques	123

2.1.6.2.1. Les atteintes du squelette des mains - l'ACROOSTEOLYSE..	124
A- Les aspects radiologiques et leur évolution au niveau des phalangettes	125
a) - Les formes habituelles	126
b) - Les formes particulières	134
B- Les atteintes associées sur le reste du squelette des mains	135
2.1.6.2.2. Les atteintes du squelette des pieds	136
2.1.6.2.3. Les anomalies sur le reste du squelette	137
2.1.6.3. Les données scintigraphiques	139
2.1.7. Evolution - traitement - pronostic	139
2.1.7.1. Evolution spontanée	139
2.1.7.2. Mesures thérapeutiques	147
2.1.7.3. Pronostic	149
2.2. Autres manifestations bénignes de l'intoxication par le C.V.	150
2.2.1. Les troubles neurovégétatifs et généraux	151
2.2.2. Les troubles endocriniens	152
2.2.3. Les manifestations pulmonaires	153
2.2.3.1. Atteintes pulmonaires attribuées aux poussières de P.C.V.	154
2.2.3.2. Manifestations pulmonaires observées chez les travailleurs affectés à la polymérisation du C.V.	155
2.2.4. Les atteintes hépatiques toxiques - Fibrose portale et lésions sinusoidales	158
2.2.4.1. Les facteurs étiologiques	160
2.2.4.2. Les signes cliniques	162
2.2.4.3. Les signes biologiques	163
2.2.4.4. Le bilan radiologique	165
2.2.4.5. La scintigraphie hépatique et splénique	166
2.2.4.6. L'échotomographie	167
2.2.4.7. La laparoscopie	168
2.2.4.8. Les aspects anatomopathologiques	169
2.2.4.9. Evolution	173

2.3. Les angiosarcomes du foie et les études de la mortalité chez les travailleurs exposés au C.V.....	175
2.3.1. Les angiosarcomes du foie	175
2.3.1.1. Les cas d'angiosarcomes connus chez les travailleurs exposés au C.V.....	176
2.3.1.2. Observation du 3ème cas français	177
2.3.1.3. Facteurs étiologiques	183
2.3.1.4. Les signes cliniques	185
2.3.1.5. Le bilan biologique	187
2.3.1.6. Les examens paracliniques	190
2.3.1.7. Les aspects anatomopathologiques	195
2.3.1.8. Evolution - traitement - pronostic.....	202
2.3.2. Les études de la mortalité chez les travailleurs exposés au C.V.....	205
2.4. Les études biologiques systématiques chez les sujets exposés au C.V.....	210
2.4.1. Les données hématologiques. Les thrombopénies	210
2.4.2. Les constantes sériques et urinaires	215
2.4.3. Les données immunologiques	215
2.4.4. Les tests hépatiques	216
2.4.5. Alphafoetoprotéines et antigène carcinoembryonnaire	221
2.4.6. Les aberrations chromosomiques	222
 VI - METABOLISME DU C.V. ET PATHOGENIE	 223
1. METABOLISME DU C.V.	224
1.1. Le métabolisme observé chez l'homme	224
1.1.1. Voies de pénétration du C.V.	224
1.1.2. Voies d'élimination et métabolisme	224
1.2. Les données expérimentales concernant les mécanismes biochimiques du métabolisme	228
2. PATHOGENIE	233
 VII - PREVENTION ET REPARATION	 241
1. PREVENTION	242
1.1. Etudes des moyens à mettre en oeuvre	242

1.2. Les mesures de prévention	244
1.2.1. Mesures de prévention technique collective	244
1.2.1.1. Réalisations pratiques	244
1.2.1.2. Surveillance des ambiances de travail	245
1.2.1.2.1. Recommandations et réglementations concernant l'expo- sition professionnelle.....	245
1.2.1.2.2. Les moyens de surveillance des ambiances de travail ..	247
1.2.2. Mesures de protection individuelle	250
1.2.3. Le rôle de l'information	252
1.3. Prévention médicale	253
1.3.1. L'examen d'embauche	253
1.3.2. L'examen de surveillance périodique	254
2. REPARATION	257
- CONCLUSIONS.....	260
- BIBLIOGRAPHIE	263

